SELTENE ICHTHYOSISSYNDROME IN BEZIEHUNG ZU DEN HÄUFIGEREN ICHTHYOSISGRUPPEN

Manfred Frenzel

Diss
München
9 84

Aus der

DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK

DER

UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr.med., Dr.med.h.c. O. BRAUN-FALCO

SELTENE ICHTHYOSISSYNDROME IN BEZIEHUNG ZU DEN HÄUFIGEREN ICHTHYOSISGRUPPEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred FRENZEL

aus KIEL/Schleswig-Holstein

München 1984

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin

der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med., Dr.phil. J. RING

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med., Dr.med.h.c. O. BRAUN-FALCO

Dekan: Prof.Dr.med W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

GEWIDMET

MEINER

FAMILIE

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	10
1.1 Geschichte der Ichthyosis	10
2. ERWORBENE ICHTHYOSEN	11
3. HEREDITÄRE ICHTHYOSISSYNDROME	12
3.1 Überblick über die 3 Hauptformen	12
3.2 ICHTHYOSIS-VULGARIS SYNDROME	17
3.2.1 Autosomal-dominante Ichthyosis-vulgaris	17
3.2.1.1 Synonyma	17
3.2.1.2 Inzidenz	17
3.2.1.3 Ätiologie und Pathogenese	18
3.2.1.4 Klinik der ADI	23
3.2.1.5 Assoziierte Defekte	25
3.2.1.6 Differentialdiagnose	28
3.2.1.7 Therapie	28
3.2.1.8 Prognose	28
3.2.2 Refsum-Syndrom	29
3.2.2.1 Inzidenz	29
3.2.2.2 Ätiologie und Pathogenese	29
3.2.2.3 Klinik	30
3.2.2.4 Differentialdiagnose	31
3.2.2.5 Therapie und Prognose	32
3.2.3 Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus	33
3.2.4 Fall "Braun-Falco - Landthaler"	35
3.2.5 Fälle von Braun-Falco, Ring et al.	39
3.2.6 Ichthyosis bullosa (Siemens)	43

Seite

3.2.7 X-chromosomal rezessive Ichthyosis (XRI) (Wells-Kerr 1965) 44
3.2.7.1 Synonyma 44
3.2.7.2 Inzidenz 44
3.2.7.3 Ätiologie und Pathogenese 45
3.2.7.4 Klinik 47
3.2.7.5 Differentialdiagnose 48
3.2.7.6 Therapie 48
3.2.7.7 Prognose 48

3.2.8 X-chromosomal-rezessive Ichthyosis und Hypogenitalismus (Lynch-Wiersema) 49

3.3 ICHTHYOSIS-CONGENITA SYNDROME 53

3.3.1 Einteilung nach Riecke 53

3.3.2 Harlequin - Fetus 54
3.3.2.1 Inzidenz 54
3.2.2.2 Ätiologie und Pathogenese 55
3.2.2.3 Klinik 55
3.2.2.4 Therapie und Prognose 56

3.3.3 Lamelläre Ichthyosis des Neugeborenen 56
3.3.3.1 Synonyma 56
3.3.3.2 Ätiologie, Pathogenese und Klinik 58

3.3.4 Nicht-bullöse kongenitale ichthyosisforme Erythrodermie 58
3.3.4.1 Inzidenz 58
3.3.4.2 Ätiologie und Pathogenese 60
3.3.4.3 Klinik 62
3.3.4.4 Differentialdiagnose 62
3.3.4.5 Therapie und Prognose 64

Seite

3.3.5 Sjögren - Larsson-Syndrom 64

3.3.5.1 Inzidenz 64
3.3.5.2 Ätiologie und Pathogenese 64
3.3.5.3 Klinik 67
3.3.5.4 Differentialdiagnose 70
3.3.5.5 Therapie und Prognose 70

3.3.6 Rud-Syndrom 71

3.3.7 Tay-Syndrom 76

3.3.8 Austin-Syndrom 79

3.3.9 Ichthyosis congenita assoziiert mit Taubheit 81
3.3.9.1 Ichthyosis congenita mit Corneaveränderungen und Taubstummheit 81
3.3.9.2 Ichthyosis congenita mit Alopezia universalis und Taubstummheit (Koblenzer) 81
3.3.9.3 Ichthyosis congenita, Taubstummheit und Hepatosplenomegalie (Desmons) 82
3.3.9.4 Ichthyosis congenita, Taubstummheit, Anhidrose und Hypoaminoacidurie (Salamon) 82
3.3.9.5 Ichthyosis congenita, hereditäre Nierenerkrankung, neurosensorische Taubheit und Prolinurie (Goyer) 83

3.3.10 Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und chronische Pyelonephritis (Rayner) 84

3.3.11 Ichthyosis congenita, Myopathie und Steatorrhoe (Miranda) 85

3.3.12 Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und Haarschaftanomalien (Jorizzo) 87

3.3.13 Fall von Ruzicka und Goerz 89

3.3.14 Ichthyosis congenita mit systemischer Lipidose 91

Seite

3.3.15 Ichthyosis congenita mit Haardefekt und Aminoazidurie (Yesudian) 93

3.3.16 Savin-Syndrom 95

3.3.17 Ichthyosis congenita, Hydrocephalus und Gallengangsatresie (Gould) 96

3.3.18 Ichthyosis congenita mit Defekt der Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten (Miller) 97

3.3.19 Ichthyosis congenita mit Cortexverdichtung der langen Knochendiaphysen (Koller) 98

3.3.20 Ichthyosis mit Hepatosplenomegalie und Kleinhirndegeneration (Dykes) 99

3.3.21 Unilaterale Ichthyosis mit ipsilateralen Mißbildungen (Zellweger, Üelinger) 101

3.3.22 Ichthyosiforme Dermatose mit Zwergwuchs und schwerer Immundefizienz (Netzelof) 105

3.3.23 Ichthyosis congenita mit Atrophie, geistiger Retardierung, Zwergwuchs und Nierenerkrankung 107

3.4 ATYPISCHE ICHTHYOSISSYNDROME 109

3.4.1 Hystrixartige Ichthyosis-Syndrome 109

3.4.1.1 Bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie (Brocq) 109

3.4.1.1.1 Synonyma 109

3.4.1.1.2 Inzidenz 110

3.4.1.1.3 Ätiologie und Pathogenese 110

3.4.1.1.4 Klinik 114

3.4.1.1.5 Differentialdiagnose 115

3.4.1.1.6 Therapie 116

3.4.1.1.7 Prognose 116

Seite

3.4.1.2 Ichthyosis hystrix Typ Curth-Macklin 117
3.4.1.2.1 Klinik 117
3.4.1.2.2 Ätiologie und Pathogenese 117
3.4.1.2.3 Solitärfall (Pinkus und Nagao) 118

3.4.1.3 Ichthyosis hystrix Typ Bäfverstedt 119
3.4.1.3.1 Klinik 119
3.4.1.3.2 Ätiologie und Pathogenese 119
3.4.1.3.3 Therapie und Prognose 120

3.4.1.4 Ichthyosis hystrix Typ Lambert 120

3.4.1.5 Ichthyosis hystrix Typ Reydt 121

3.4.2 SONDERFORMEN DER ATYPISCHEN ICHTHYSOS-SYNDROME 125

3.4.2.1 Ichthyosis linearis circumflexa (Rille - Comèl) 125
3.4.2.1.1 Synonyma 125
3.4.2.1.2 Inzidenz 125
3.4.2.1.3 Ätiologie und Pathogenese und Klinik 125
3.4.2.1.4 Zusammenhang zwischen Ichthyosis linearis circumflexa und Netherton-Syndrom 127

3.4.2.2 Netherton-Syndrom 129

3.4.2.3 Chondrodysplasia-punctata-Syndrome 133

3.4.2.3.1 Autosomal-dominanter Typ Conradi-Hünermann 133
3.4.2.3.1.1 Synonyma 133
3.4.2.3.1.2 Inzidenz 134
3.4.2.3.1.3 Ätiologie und Pathogenese 134
3.4.2.3.1.4 Klinik 135
3.4.2.3.1.5 Therapie und Prognose 136

3.4.2.3.2 Rhizomeler Typ der Chondrodysplasia punctata 137
3.4.2.3.2.1 Ätiologie und Pathogenese 137
3.4.2.3.2.2 Klinik 138
3.4.2.3.2.3 Phänokopie des Syndroms durch Medikamente 139

Seite

3.4.2.3.3 X-chromosomal dominante Chrondrodysplasia punctata 140

3.4.2.3.3.1 Ätiologie und Pathogenese 140

3.4.2.3.3.2 Klinik 141

3.5 PRÄNATALE DIAGNOSTIK BEI ICHTHYOSISERKRANKUNGEN 144

3.6 BEZIEHUNGEN ZU DEN ERYTHROKERATODERMIEN 146

3.7 DAS HEYCOCK - WILSON-SYNDROM 147

4. ZUSAMMENFASSENDE WERTUNG UND AUSBLICK 149

ZUSAMMENFASSUNG 152

VERZEICHNIS DER TABELLEN 155

VERZEICHNIS DER BILDER 157

LITERATURVERZEICHNIS 160

ANHANG: ÜBERSETZUNG DES DÄNISCHEN ORIGINAL-ARTIKELS VON EINAR RUD 214

"Et Tilfaelde af Infantilisme med Tetani, Epilepsi, Polyneuritis, Ichthyosis og Anaemi af perniciøs Type"

Die fotografischen Abbildungen entstammen dem Archiv der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München, sofern nicht anders angegeben.

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst alle unter dem Stichwort "Ichthyosis" oder "Ichthyosiforme Hautveränderungen" im Handbuch von Leiber/Olbrich aufgeführten Krankheitsbilder herausgegriffen und, wenn möglich, bis auf die Originalliteratur zurückverfolgt.

Daneben wurden neuere Fallbeschreibungen im deutschen und internationalen Schrifttum der letzten 10 Jahre zum Themenkomplex "Ichthyosis-Syndrome" bearbeitet und der Versuch einer Eingliederung unternommen.

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichte der Ichthyosis

Das Wort Ichthyosis, als beschreibender Oberbegriff für die heterogene Gruppe der Keratinisierungsstörungen der Haut, kommt vom griechischen "ichthys" (ἰχθύς) zu deutsch Fisch. Allerdings greifen bei den ichthyosiformen Krankheitsbildern die Schuppen nicht wie bei den Fischen dachziegelartig übereinander, sondern liegen eher pflastersteinartig nebeneinander (186, 220).

Schon im 14. Jahrhundert war die Ichthyosis in China bekannt (159), wiewohl bis in jüngere Zeit die 1732 von MACHIN (187) veröffentlichte Beschreibung der berühmten Lambert-Familie als erste Beschreibung der Ichthyosis galt.

Die Literaturfülle zu dieser Erkrankung war schon 1904 mit 835 von GASSMANN (44) gesichteten Veröffentlichungen überwältigend, wobei sich über ein Drittel auf die häufigste Erscheinungsform, die Ichthyosis vulgaris, bezog. Aber erst OREL (1922), BRUHNS (1932) und COCKAYNE (1933) zeigten, daß es sich bei den Ichthyosen um Genodermatosen mit unterschiedlichem Erbgang handelte (47).

Durch die Weiterentwicklung der Histogenetik und der Elektronenmikroskopie, speziell durch zellkinetische Untersuchungen und ultrastrukturelle Epidermisbefunde von FROST (90), WILGRAM (335), ANTON-LAMPRECHT (14), WELLS-KERR (328) und SCHNYDER (293) war eine neue Gruppierung und logische Gliederung der hereditären Ichthyosen möglich.

2. ERWORBENE ICHTHYOSEN

Ichthyosiforme Hautveränderungen nicht-hereditärer Art können durch verschiedene Erkrankungen, wie Infektionen (Lepra, Lues, Tuberkulose, Typhus), Vitaminmangel (A-Hypovitaminose, Heubner-Herter-Syndrom, Pellagra), Hypothyreose, Panhypopituitarismus, aber auch durch Langzeitdialyse oder Nikotinsäureapplikation hervorgerufen werden (81). Nach Triparanolanwendung, einem Cholesterolsyntheseblocker, wurden früher derartige Hauterscheinungen gesehen (337). Ichthyosiforme Hautveränderungen wurden auch bei den Piper-methysticum-Essern der Sandwich-Inseln beschrieben (67).

Für die Diagnostik wichtiger sind jedoch ichthyosiforme Hautveränderungen als Frühmanifestation maligner Erkrankungen (89). Solche paraneoplasischen Ichthyosen (228) treten auf bei bösartigen Lymphtumoren, Morbus Hodgkin (285), Mykosis fungoides, Plasmozytom, Karposi-Sarkom, Retikulosen und, seltener, bei visceralen Karzinomen wie dem Bronchialkarzinom (158). Ihr Erscheinungsbild ähnelt dem der Ichthyosis vulgaris mit einer Retentionshyperkeratose, allerdings mit Befall der Beugen sowie mit Pruritus. Die Zeitspanne zwischen Hautveränderung und eigentlicher Manifestation der Erkrankung kann dabei gelegentlich sehr lang sein, wie bei einem von Stevanovic beschriebenen Fall von Morbus Hodgkin, bei der sie 7 Jahre betrug (131).

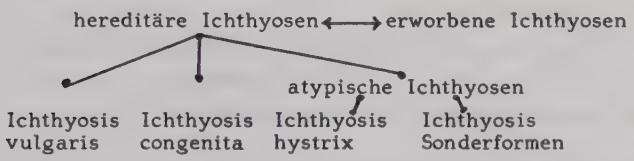
Bei einer sich erst spät entwickelnden ichthyosiformen Hautveränderung sollte daher differentialdiagnostisch immer auch an eine maligne Grunderkrankung gedacht werden.

3. HEREDITÄRE ICHTHYOSIS-SYNDROME

3.1 Überblick über die drei Hauptformen der Ichthyosis

Die hereditären Ichthyosen können aufgrund der neueren Forschungsergebnisse (190) in 3 Hauptgruppen unterteilt werden. Alle bekannten erblichen Subtypen können nach diesem Schema gegliedert werden.

Tab. 1:



Die wichtigsten Unterscheidungskriterien sind dabei der Erbgang, der Beginn und die Lokalisation der Erkrankung, die licht- und elektronenmikroskopischen Merkmale sowie assoziierte Krankheitsmerkmale wie Atopie, neurologische und andere Störungen (73).

Schwierigkeiten bei der Einteilung machen die atypischen Ichthyosis-Syndrome mit ungenau beschriebenen Hautveränderungen, die manchmal aus Einzelbeobachtungen resultieren.

Auf dem biochemischen Sektor gelang es bisher nur bei wenigen Krankheitsbildern die molekular-biologischen Fehlerursachen zu eruieren. Das Refsum-Syndrom wurde als Phytansäurespeicherkrankheit erkannt und bei der X-chromosomal rezessiven Ichthyosis konnte ein Steroidsulfatase-Mangel nachgewiesen werden. Allerdings verdichten sich

auch bei einigen anderen Syndromen die Hinweise auf einen biochemischen Basisdefekt, wie später noch ausgeführt wird.

Um einen differentialdiagnostischen Überblick über die häufigsten Ichthyosissyndrome zu geben, sollen kurz die beiden Hauptgruppen der Ichthyosis-vulgaris-Syndrome, nämlich die autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris (ADI) und die X-chromosomal rezessive Ichthyosis Wells-Kerr (XRI) mit der lamellären Form der Ichthyosis congenita (I.c.) und der Erythrodermia congenitalis ichthyosiformis bullosa (Brocq) (E.c.i.b.) verglichen werden.
Als Kriterien werden heute alle erreichbaren Parameter herangezogen, wie z.B. Genetik, Histologie, Biochemie und klinisch-pathologische Auffälligkeiten.

Zunächst soll der genetische Aspekt beleuchtet werden:

Bei den Ichthyosissyndromen sind fast alle Mendel'schen Erbgänge vertreten.

Die ADI, die Ichthyosis vulgaris bullosa (Siemens), die Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus (Sonneck), die E.c.i.b. (Brocq) und die bisher veröffentlichten vier hystrixartigen Ichthyosissyndrome (Typ Curth-Macklin, Typ Lambert, Typ Bäfverstedt und Typ Reydt) folgen einem autosomal-dominanten Erbgang.
Dagegen zeigen die Ichthyosis-congenita-Syndrome, die Ichthyosis linearis circumflexa Comèl, das Refsum-Syndrom, das Rud-Syndrom sowie das Sjögren-Larsson-Syndrom und die Ichthyosis vulgaris (Spindler) einen autosomal-rezessiven Erbgang.
Die XRI und das Lynch-Wiersema-Syndrom haben einen X-chromosomal rezessiven Erbgang, der allerdings schon lange vor den Veröffentlichungen von Wells und Kerr durch die Studie von Orel bekannt war (217).

Bei der hystrixartigen Ichthyosis Typ Lambert wurden 1958 von Penrose und Stern auch weibliche Merkmalsträger nachgewiesen, womit die These eines an das Y-Chromosom gebundenen, holandrischen Erbgangs zugunsten eines autosomal-dominanten Erbganges aufgegeben werden mußte (226).

Beginn der Symptome:

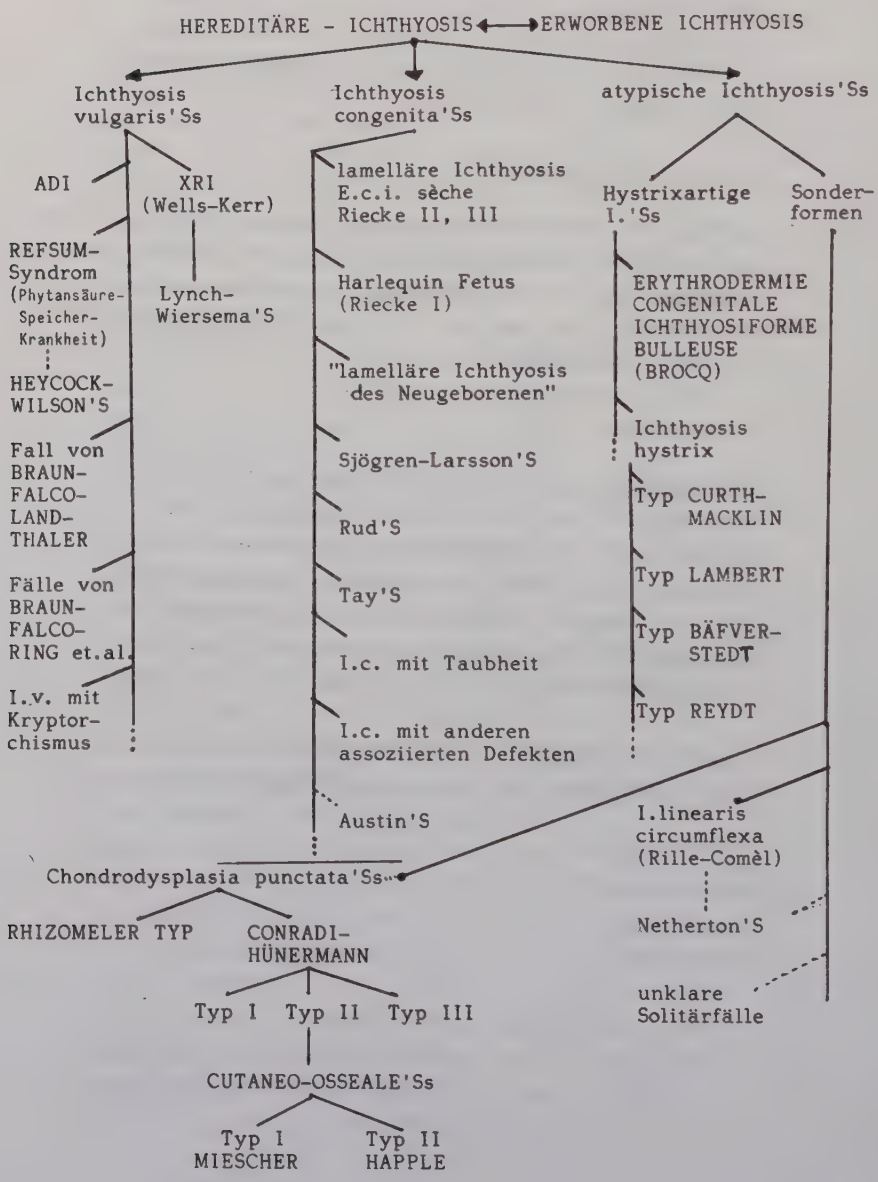
Bei der ADI treten die Verhornungsstörungen mit ihrer oft feinfeldrigen Schuppung nach dem ersten Lebensjahr auf, bei der XRI konnatal, bei der trockenen und der bullösen Form der E.c.i., bei der Geburt oder in den ersten Wochen.

Lokalisation:

ADI und XRI bevorzugen die Streckseiten der Extremitäten, weniger den Stamm, wobei Gelenkbeugen, Nase, Mund, Achsel- und Gesäßfaltenregion frei bleiben. Im Gegensatz dazu befällt die Ichthyosis congenita bevorzugt die Beugen, häufig kombiniert mit Schuppung und Erythrodermie. Die bullöse Form der E.c.i. zeigt ähnliche Lokalisation.

Auf die Histologie und weitere Besonderheiten wird bei der Beschreibung der Einzelgruppen eingegangen.

Tab. 2: Gliederung der verschiedenen Ichthyosisformen



Tab. 3: Differentialdiagnostik der Ichthyosishauptgruppen

HAUPTGRUPPEN / KRITERIUM	Ichthyosis vulgaris Syndrome: ADI	Ichthyosis vulgaris Syndrome: XRI (Wells-Kerr)	Ichthyosis congenita'Ss / Ichthyosis congenita'Ss	Erythrodermie congenitale ichthyosiforme bulleuse Brocq (E.c.i.b.)
ERBGANG	Auto.-dominant	X-chrom.-rezes.	auto.-rzessiv	auto.-dominant
BEGINN	NACH DEM 1. LEBENSJAHR	KONNATAL	BEI GEBURT ODER IN DEN ERSTEN WOCHEN	BEI GEBURT ODER IN DEN ERSTEN WOCHEN
LOKALISATION	GELENKBEUGEN, NASE, MUND, ACHSELN FREI		GROSSE GELENK-BEUGEN, RUMPF, HALS, GESICHT	STAMM, GELENK-BEUGEN, GESICHT
PALMO-PLANTAR KERATOSEN	ICHTHYOSIS HAND +	NORMAL	VARIIEREND (+) LIPIDVAKUOLEN IN HORN	HYSTRIXARTIGE + VERHORNUNG
HISTOLOGIE	RETENTIONS-HYPERKERATOSE	RETENTIONS-HYPERKERATOSE	PROLIFERATIONS-HYPERKERATOSE	AKANTHOKERATOTI-SCHE HYPERKERATOSE
ELEKTRONEN MIKRO.	KERATOHYALIN-DEFEKT	KERATOHYALIN-NORMAL	QUANTITATIVE VERÄNDERUNG DES KERATOHYALINS	TONOFIBRILLEN-VERKLUMPUNG
BESONDERHEITEN	ATOPIE	häufig: HORNHAUTVER-ÄNDERUNGEN	EKTROPION KOLLODIUM-HAUT	IN SCHÜBEN BLASEN-BILDUNG

3.2 ICHTHYOSIS-VULGARIS-SYNDROME

Die ADI, die XRI (Wells-Kerr), das Refsum-Syndrom sowie die Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus bilden die wichtigsten Untergruppen.

3.2.1 Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris

3.2.1.1 Die Synonyma der ADI sind zahlreich:

- Fischschuppenkrankheit
- Ichthyosis simplex
- Ichthyosis nitida
- Ichthyosis serpentina
- Ichthyosis nigricans
- Ichthyosis vulgaris partim hystricoides

Letztere beschreiben klinische Varianten.

Die folgenden Bezeichnungen sollten nicht mehr verwendet werden:

- Keratosis diffusa epidermica extrauterina
- Ichthyosis verrucosa cornea accuminata
- Lèpre ichthyosis
- Lepidosis ichthyosis

Xeroderma bezeichnet ein anderes Krankheitsbild.

3.2.1.2 Inzidenz

Die ADI zählt zu den häufigsten Ichthyosen (96). Wells und Kerr fanden 1966 eine Häufigkeit von 1:250 in der Grafschaft Berkshire, England.
Da viele der untersuchten Kinder nur geringen Befall zeigten und sich bei der ADI die Symptome im Laufe des

Lebens verringern, könnte die wahre Inzidenz sogar höher liegen, als allgemein geschätzt wird.

Intrafamiliär gibt es eine breite Streuung im Schweregrad der Erkrankung. Oft sind einzelne Genträger nur an einer Keratosis follicularis zu erkennen, wie Kuokkanen (159) in seiner großangelegten Studie in Finnland nachgewiesen hat.

Die Häufigkeit der Erkrankung bei anderen, nicht-kaukasischen Ethnogruppen ist bisher nicht bekannt.

3.2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Lichtmikroskopisch zeigt die Ichthyosis vulgaris eine mäßige Orthohyperkeratose und ein meist völlig fehlendes Stratum granulosum. Manchmal ist noch eine schmale Zellinie (159) erkennbar. Die Hornschicht enthält vermehrt Melanin; Schweiß- und Talgdrüsen sowie Haarfollikel sind zahlenmäßig verringert. In der Dermis findet man eine leichte perivaskuläre Lymphozyteninfiltration. Follikuläre Hyperkeratosen, insbesondere in Abortivfällen, sind häufig feststellbar (79,80).

Elektronenmikroskopisch wurde von Anton-Lamprecht 1973 nachgewiesen, daß es sich bei der ADI um eine schwere Störung der Kerytohyalinsynthese handelt (7b). In dem - nicht wie oft behauptet - fehlenden, sondern stets einreihigen Stratum granulosum wurden geringe Mengen eines atypischen, je nach histologischer Aufbereitung schwammartigen oder krümelig erscheinenden Stoffes gefunden. Polyribosomen scheinen an seiner Synthese beteiligt zu sein. Der nukleäre Keratohyalinanteil wird erst in den spätesten Stadien der Granularzellenentwicklung in normaler Quantität und Qualität synthetisiert. In den orthohyperkeratotischen Hornzellen war trotz des Fehlers

in der Keratohyalinsynthese ein normales Keratinmuster nachweisbar.

Die Keratinosomen sowie die anderen Hauptkomponenten des Verhornungsprozesses, die Desmosomen, Halbdesmosomen, Tonofilamente und das marginale Band der Hornzellschicht zeigten keine pathologischen Abweichungen.

Bisher ist allerdings noch ungeklärt, ob der Strukturdefekt des Kerytohyalins bei der ADI direkt für die Verhornungsstörung vom Typ der Retentionshyperkeratose verantwortlich ist oder ob diese Form der Hyperkeratose eine reaktive Systemantwort auf den Gendefekt eines Strukturproteins ist. Die verzögerte Auflösung der desmosomalen Disken ist wohl zum größten Teil für die Retention der Hornmassen verantwortlich.

Bei der ADI werden diese Disci erst zwischen 25. und 35. Hornzellage und nicht wie beim normalen Verhornungsprozeß zwischen der 4. und der 10. Hornzellage aufgelöst.

Das bei der ADI fehlerhaft synthetisierte Strukturprotein Keratohyalin ist wahrscheinlich aus mehreren Komponenten zusammengesetzt (196, 286). Dieser Strukturdefekt untermauert die These von Lenz (170), Mc Kusick (191), daß es sich bei dominant vererbten Krankheiten im allgemeinen um Veränderungen an Strukturproteinen und somit um sich strukturell manifestierende Synthesefehler, die schon im heterogenen Zustand nachweisbar sind, handelt, wohingegen rezessiv vererbte Krankheiten im allgemeinen Defekte an Enzymproteinen (Enzymopathien) als Kausalfaktor zeigen. Da Enzyme im menschlichen Stoffwechsel im Überschuß gebildet werden, manifestiert sich diese Enzymopathie erst im homozygoten Zustand als pathologischer Defekt.

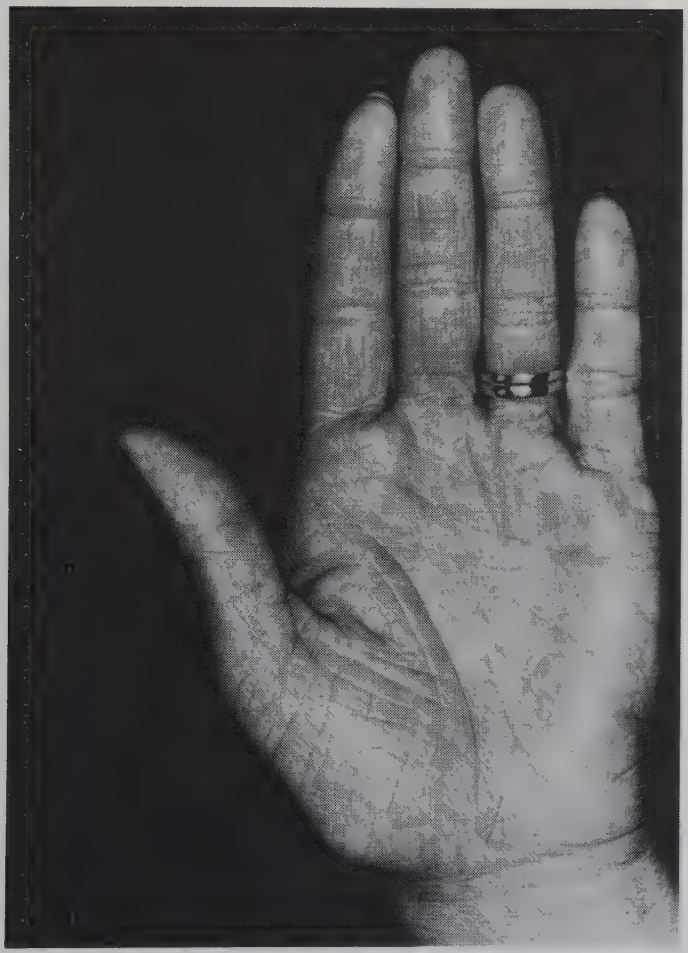


Abb.: 1 Ichthyosishand

Die ADI weist ebenso wie die XRI eine normale Mitoserate und epidermale Transitzeit auf (78, 88), was einer Retentionshyperkeratose entspricht.

Man kann auch im Gegensatz zu den hyperkinetischen Formen der Ichthyosis hier von einer normokinetischen Ichthyosisgruppe sprechen. Die Epidermisbildung ist vermindert, die Hornschicht in geringem Ausmaß verdickt, das Stratum granulosum vermindert (82).

Die Talgdrüsen sind im Gegensatz zu den Schweißdrüsen quantitativ reduziert, geringe perivaskuläre Lymphozyteninfiltration in der Dermis wird häufig beobachtet. Frost (86) wies nach, daß der transepidermale Wasserverlust signifikant erhöht ist. Wenn die atmosphärische Luftfeuchtigkeit erniedrigt ist, ist der Grad der Wasserretention der verhornten Hautoberfläche gering. Außerdem zeigt diese Haut einen erhöhten Hautoberflächen-pH, eine verminderte Alkaliresistenz und eine verlangsamte Alkalineutralisation, was auch die häufige Ekzematisierung und die Empfindlichkeit gegenüber toxisch-degenativen Eingriffen erklärt.

Wichtige abweichende Befunde sind eine in vier Fünftel der ADI-Fälle sich zeigende Hyperaminoazidurie (155) und ein verminderter Gehalt an Magnesium in den Erythrozyten, den Korting nachwies (156).

Überdurchschnittlich häufig, in knapp der Hälfte der Fälle, tritt die ADI mit atopischen Erkrankungen, wie atopisches Ekzem, Asthma bronchiale, Rhinitis vasomotorica, auf. Eine ätiologische Verwandtschaft dieser beiden Erkrankungsgruppen gilt als wahrscheinlich, konnte aber bisher noch nicht nachgewiesen werden.

Abb.: 2 Ichthyosis vulgaris - Oberarm

Stahleder (283b) wies im Falle des atopischen Ekzems nach, daß 1,6% dieser Patienten auch an einer Ichthyosis vulgaris litten. Ein wichtiger Marker für atopisch belastete autosomal-dominante Ichthyotiker ist der im Vergleich zu den "normalen" autosomal-dominanten und X-chromosomal-rezessiven Ichthyotikern und der Normalbevölkerung signifikant erhöhte IgE-Serumwert, wie Würsch (343) mitteilte.

3.2.1.4 Klinik der ADI

Zwischen dem ersten und dem vierten Lebensjahr beginnen die ichthyosiformen Hautveränderungen, die sich bis zum Beginn der Pubertät stärker ausprägen, dann aber meist wieder schwächer werden. Eine Verschlechterung des Hautbefundes tritt bei kaltem Wetter und bei niedriger, relativer Luftfeuchtigkeit auf. Viele klinisch inapparente Fälle zeigen nur in den Wintermonaten Trockenheit und Rauhheit der Haut.

Diskrete Formen der ADI zeigen auch erst nach leichter Traumatisierung durch Kratzen eine mehrfarbige Schuppung. Der Schweregrad der ADI zeigt sich in der Art der Schuppung.

Bei der Ichthyosis simplex kann sie feinfeldrig wie bei der Psoriasis sein, bei der Ichthyosis nitida kann die Schuppung durch größere polygonale, am Rande aufgebördelte Hornplatten imponieren und bei der Ichthyosis serpentina eine reptilienartige, tiefgefurchte Felderung aufweisen. Je größer die Schuppen, also je schwerer der Krankheitsbefall, desto dunkler sind sie, besonders im Zentrum.

Bei der Ichthyosis vulgaris hystricoides nehmen die Schuppen eine stachelartige Struktur an.

Die Streckseiten der Extremitäten werden bevorzugt befallen, die Beugeseiten sind meist frei. Follikuläre Hyperkeratosen finden sich besonders an den Proximalteilen der Extremitäten und am Gesäß.

Die ADI bevorzugt bei Befall des Stammes eher die Rükkenregion, die großen Beugen und die Gesäßfalte bleiben auch bei schwersten Formen frei.
In der Kindheit werden oft auch Stirn und Wangen befallen. Im Wachstum kommt es zu einer tendenziellen Besserung. Schwielenartige Hyperkeratosen am Knie und Ellenbogen sind häufig. Haare und Nägel sind normal, allerdings findet sich an der Kopfhaut oft eine feinfeldrige, pityriasis-sicca-artige Schuppung. Palmoplantarkeratosen treten im Gegensatz zur XRI häufig auf. Ein vergröbertes Handlinienmuster, die sog. Ichthyosishand ist typisch für die ADI.

Augenveränderungen (116) sind, abgesehen von mit Schuppen bedeckten Augenlidern, ungewöhnlich (141). In seltenen Fällen kommt es allerdings zu einer Hornhauterkrankung (336).

Andere veröffentlichte assoziierte Anomalien sind Ohrdysplasien mit Verkleinerung und Verdickung am Helixrand, sowie Zahnanomalien (94), sowie psychiatrische, neurologische und endokrine Symptome, deren Zusammentreffen mit der ADI jedoch von mehreren Autoren als zufällig angesehen wird (73). Alopezie von Geburt an wurde in seltenen Fällen konstatiert (347, 116).

Die repräsentativste Studie lieferte Laubenthal (167,168). 21 Sippen mit insgesamt 491 Menschen, davon 73 Ichthyosis vulgaris-Patienten, wurden untersucht.

Die Studie ging von 23 Patienten der Bonner Hautklinik aus, von denen 6 als intellektuell unterdurchschnittlich bis schwachsinnig bewertet werden mußten. Endogene Störungen und Psychopathien kamen in weiteren 3 Fällen vor.
Zyklothyme Verstimmungen und Antriebsstörungen mit durchschnittlichem Intellekt wurden bei weiteren Patienten, zusätzlich zur Ichthyosis vulgaris, diagnostiziert.
Körperliche Unterentwicklung zeigte sich häufig. Augenscheinlich war die Wachstumsstörung der Akren: bei den untersuchten Patienten fanden sich Arachnodaktylien, Kamptodaktylien und Polydaktylien.
Überdurchschnittlich häufig traten bei den Sippenangehörigen Diabetes, Hypogenitalismus, Fettstoffwechselstörungen sowie ovarielle Störungen auf. Erkrankungen der Schilddrüse traten nicht häufiger auf.

Bei der ADI wurde der autosomal-dominante Erbgang schon früh nachgewiesen (217, 47), allerdings wurden auch einzelne Fälle mit autosomal-rezessivem Erbgang beschrieben. Spindler veröffentlichte einen solchen Fall (281).

3.2.1.6 Assoziierte Defekte

Maruri (189) beschrieb 1949 einen Fall mit Ichthyosis vulgaris, die er ähnlich Touraine (315) wegen ihrer neurologisch-psychischen Störung zu den "Psycho-Ektodermosen" zählte. In der Familie des Patienten traten mongoloide Idiotie und das adiposogenitales Syndrom neben zahlreichen psychischen Störungen auf, die zum Teil autosomal-dominant, zum Teil autosomal-rezessiv vererbt wurden.
Es gab eine hohe Konsanguinitätsrate in der Sippe. Einen

Abb.: 3 Ausgeprägte Plantarkeratose bei Ichthyosis vulgaris

Fall mit Ichthyosis und Hodenatrophie veröffentlichte Uchida (317).

Sundt (287) fand 1947 bei 18 ADI-Patienten fünf Fälle mit weiteren Störungen.
Fall 1 betraf eine "Frau" mit starker, krokodilartiger Schuppung, die den gesamten Körper bedeckte, und mit totaler Alopezie. Die Stimme war rauh. Die gynäkologische Untersuchung bestätigte die Intersexualität. Es fand sich ein kleiner Penis mit Hypospadie, ein Scrotum bifidum mit tastbaren kleinen Hoden, sowie eine rudimentär ausgebildete Vagina, so daß als Diagnose ein maskuliner Pseudohermaphrodismus festgestellt wurde. Hormonuntersuchungen fanden eine Androgenproduktion, die männlichen Erwachsenen entsprach.
Der Hautbefall des Patienten zeigte sich schon mit einem Monat.

Eine weitere Patientin litt zusätzlich zur Ichthyosis vulgaris an Albinismus mit bilateraler Amblyopie und horizontalem Rotationsnystagmus.

Zwei Brüder zeigten neben ADI atrophische Ohrdysplasien, bei einem kombiniert mit Arcus-senilis-ähnlichen Hornhautveränderungen beider Augen.

Fall 5 zeigte Ichthyosis vulgaris kombiniert mit Imbezillität und mit an Rachitis erinnernden Skelettanomalien.

Sundt resümiert, daß wegen dieser assoziierten Syndrome die frühere These einer Persistenz des embryonalen Epitrichiums unwahrscheinlich sei.

3.2.1.6 Differentialdiagnose

Die Unterscheidung der ADI (s. Tab. 1) zur XRI kann insbesondere klinisch Schwierigkeiten bereiten (132). Der Zeitpunkt der Erstmanifestation, das charakteristische Handlinienrelief und das Vorhandensein von follikulären Hyperkeratosen bilden die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zur XRI.

Letzte Klarheit zwischen ADI und XRI bringt der ultrastrukturelle Befund mit der Beschaffenheit des Keratohyalins.

Bei Spätmanifestationen ist ein malignes Grundleiden auszuschließen.

3.2.1.7 Therapie

Die Schuppen werden mit mechanischen und chemischen Mitteln entfernt. Salizylsäure, 10%ige Harnstoffsalbe (z.B. Calmurid^{R}), α-hydroxy-Säuren (263) und Vitamin-A-Säure-Derivate (341) in 5%iger Konzentration in einer hydrophilen Salbe zeigten Verbesserungen des Hautzustandes bei ADI.
Der Salizylsäurebehandlung bei Kindern sind wegen des hohen Resorptionsvermögens in diesem Alter und der damit verbundenen Gefahr einer Salizylvergiftung, Grenzen gesetzt.
Als wirksam erwiesen sich auch Kochsalz-Öl-Bäder (1 kg NaCl auf 100 l) und die Behandlung mit 3-5%igen Kochsalzsalben mit nachfolgendem Bad.

3.2.1.8 Prognose

Die ADI verschlimmert sich selten und nimmt in den meisten Fällen nach der Pubertät einen milderen Verlauf, sogar spontane Remissionen im Erwachsenenalter wurden beschrieben.

Tab. 4: Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris

Haut	typische Lokalisation, Gelenkbeugen frei
Erbgang	autosomal-diminant
Besonderheiten	Ichthyosishand, Atopie
Therapie	Vitamin A-Säure-Behandlung und Kochsalz-Öl-Bäder
Prognose	günstig

3.2.2 Refsum-Syndrom

3.2.2.1 Inzidenz

Als erster beschrieb der Norweger Refsum 1946 dieses Syndrom (238). Er nannte es "Heredopathia atactica polineuritiformis", die er in eine juvenile und eine adulte Form unterteilte (239,240,241,242). Bis 1962 wurden 37 Fälle publiziert (250a).

3.2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Klenk und Kahlke (126) entdeckten bei Patienten mit Refsum-Syndrom die Akkumulation einer ungewöhnlichen, verzweigten Fettsäure, der 3,7,11,15-Tetramethylhexadekansäure (146), auch Phytansäure genannt. Es wurde nachgewiesen daß der Mensch unfähig ist, Phytansäure zu synthetisieren. Er nimmt sie aber mit der Nahrung auf. Diesen Patienten fehlt es an der enzymatischen Kapazität, diese Säure abzubauen.
Die Phytansäure ist ein Abbauprodukt des Phytols (147), eines Alkohols, der mit der Nahrung in freier Form oder als Seitenkette des Chlorophylls aufgenommen wird. Der gaschromatographische Nachweis der Phytansäure im Serum

der Erkrankten reicht für die Diagnose des Refsum-Syndroms. Mit Tritium markiertem Phytol gelang der radiogaschromatische Nachweis der Bildung und Speicherung von Phytansäure aus exogenem Phytol. Durch einen noch nicht ganz erforschten Enzymdefekt kommt es beim Phytansäureabbau zu einer Anhäufung dieser Säure in den Lipidfraktionen von Serum, Leber, Nieren und anderen Organen. Das Refsum-Syndrom wird wegen der Störung der nachgewiesenen Fettstoffwechselstörung den Lipidosen zugeordnet (18a, 204).

Das Syndrom zeigt in ungefähr 54% der Fälle Veränderungen im Bereich der Haut, die klinisch als Ichthyosis vulgaris beschrieben werden. Histopathologisch handelt es sich hierbei um eine Retentions-Hyperkeratose (28).
Die autosomal-dominante Ichthyosis und die X-chromosomal-rezessive Ichthyosis Wells-Kerr bilden zwar den gleichen Verhornungstyp (219), aber elektronenmikroskopische Untersuchungen an einem Patienten mit Refsum-Syndrom haben Unterschiede zu den häufigeren Ichthyosisformen erkennen lassen (56).
In den unteren Epidermisschichten wurden Fette mit hohem Anteil gesättigter Fettsäuren gefunden, die in Form von Liposomen gespeichert wurden. Diese hatten eine deutliche Nähe zum endoplasmatischen Reticulum und zu den teils abnormen Mitochondrien. In diesen Liposomen vermutet man nun die Speicherung der Phytansäure. In der Horn- und Granularschicht führen quantitative Verschiebungen mit verspäteter Desmosomenauflösung zu einer mäßigen orthokeratotischen Retentionshyperkeratose.

3.2.2.3 Klinik

Die juvenile Form beginnt zwischen dem vierten und dem siebten Lebensjahr, die adulte Form erst nach der Pubertät. Zunächst klagen die Patienten über eine zunehmende

Sehschwäche, unsteten Gang und beginnende Muskelschwäche in den Gliedern. Hauptbefunde beim Refsum-Syndrom sind eine atypische Retinitis pigmentosa, eine periphere Neuropathie, eine cerebelläre Ataxie und eine erhöhte Eiweißkonzentration im Liquor. Häufig wird Blutsverwandtschaft unter den Eltern befallener Kinder festgestellt. Richterich gibt ihren Anteil mit 53% an (250a). Die Erkrankung wird durch ein autosomal-rezessives Gen bestimmt. Richterich (250a) untersuchte 1962 alle bis dahin publizierten 37 Fälle auf ihre Syndromzugehörigkeit anhand ihrer Symptomatologie. Innerhalb einer Familie werden Geschwister ohne Unterschied der Geschlechter befallen.

Die Polyneuropathie, eine interstitielle hypertrophische Polyneuritis mit Beteiligung der motorischen und sensiblen Fasern liegen immer vor (129). Die Hauptsymptome sind folgende Erscheinungen: eine fortschreitende Muskellähmung, die an den Beinen beginnt und in Schüben mit gelegentlichen freien Intervallen in das Finalstadium einer Tetraplegie mündet, Atrophien in verschiedenen Stärken an der Muskulatur, insbesondere an der der unteren Extremität, starke Abschwächung bis Fehlen der Sehnenreflexe und der erwähnte hohe Proteingehalt der Liquorflüssigkeit.
Kleinhirnsymptome gesellen sich dazu, vor allem eine Ataxie, Dysdiadochokinese und Tiefensensibilitätsstörungen, ophtalmologisch besteht eine Hemeralopie und eine Retinopathia pigmentosa mit konzentrischer Gesichtsfeldeinengung (27).

3.2.2.4 Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muß man dieses Krankheitsbild von den einzelnen Formen der Lipoidosen, den Heredoataxien und den polyneuritiformen Erkrankungen, die mit tapetoretinalen Veränderungen einhergehen, unterscheiden (206). Die Friedreichsche Ataxie, das Déjerine-Sottas-

Syndrom (Polyneuritis interstitialis hypertrophica) und die progressive neurale Amyotrophie (Charcot-Marie-Tooth) werden nicht von der Schädigung des Innenohrs und der Netzhaut begleitet. Vom Refsum-Syndrom unterscheidet sich die familiäre amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) durch fortschreitende Demenz. Die Hautveränderungen sind überwiegend an den Streckseiten der Extremitäten und manchmal auch am Rücken zu finden. Die betroffenen Stellen sind schuppend, rauh, schmutzig-braun und stark verhornt. Das Erscheinungsbild der ichthyotischen Hautareale geht von einer leichten Verschuppung bis zur stark verdickten Hyperkeratose, die an eine Alligatorenhaut erinnert.

3.2.2.5 Therapie und Prognose

Eldjarn (71) berichtet von seinen Untersuchungen, daß eine chlorophyllfreie Ernährung eine Senkung des Serumspiegels an Phytansäure bewirkte und daß es als Folge zu einer klinischen Besserung kam, Lenz (169) kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

Die Prognose ist nicht sehr hoffnungsvoll (29). Oft kommt es zu plötzlichen Todesfällen in Folge eines Kreislaufkollapses. Der Verlauf der Erkrankung ist langsam progressiv mit kurzdauernden Remissionen. In der überwiegenden Zahl der Fälle kommt es nach wenigen Jahren zum Exitus (93).

Tab. 5: Refsum-Syndrom

Haut	klinisch Ichthyosis vulgaris ähnlich
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	progressive Polyneuritis, Ataxie, atypische Retinitis pigmentosa
Therapie	chlorophyllfreie Ernährung bessert Prognose
Prognose	schlecht

3.2.3 Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus

Wie Sonneck 1952 (280) ausführte, ist die Merkmalskombination einer Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus (124) eine gar nicht so seltene Erscheinung, wie die spärliche Literatur darüber vermuten läßt. Oft wurde von anderen Fachrichtungen den Hauterscheinungen kein allzu großer Stellenwert beigemessen, was sich in mangelhaften Beschreibungen der kutanen Veränderungen ausdrückte.

Někám (208) beschrieb schon 1929 in einer Diskussion mit Dobenschall einen Patienten mit doppelseitigem Kryptorchismus, Leistenbruch, und sich erst in der Pubertät entwickelnden, ichthyosiformen Hautveränderungen.

Bloch beschrieb, ähnlich wie Lieblein (106) einen Patienten mit Ichthyosis, Kryptorchismus, Adipositas, Hypotrichosis und Störungen in der Zahnentwicklung. Ein Onkel des Patienten zeigte ähnliche Symptome.

Besonders interessant war der von Salfeld und Lindley (261) 1963 mitgeteilte Fall von vermuteter Ichthyosis vulgaris, Kryptorchismus, Trichorrhexis nodosa, Hypotrichie, Nagelstörungen, Gesichtsmißbildungen und Intelligenzschwäche. Erscheinungen, die die Autoren insgesamt unter den Oberbegriff "ektodermale Dysplasien" stellten:
Der Patient kam als Frühgeburt mit 2000 Gramm Geburtsgewicht zur Welt. Seine Haut zeigte ichthyotische Schuppung und geringgradige Rötung. Die Familienanamnese war unauffällig. Im Verlauf seiner Entwicklung bis zum Schulalter fielen seine psychische und physische Retardierung auf. Auffallend war auch der greisenhafte Gesichtsausdruck mit angedeutetem Epikanthus beiderseits, deformierten Ohren, gedoppelter Oberlippe und hohem gotischen Gaumen. An den Geschlechtsteilen fand sich ein im rechten Leistenkanal tastbarer kleinbohnengroßer Hoden.

Ein Intelligenztest bestätigte seine Minderbegabung (IQ HAWIE = 83). Das EEG war deutlich verlangsamt im Vergleich zu seiner Altersgruppe, eine Prädisposition zur Epilepsie zeigte sich nicht. Die Haut - Gesicht- und Halsregion ausgespart - bedeckten dunkelgraue fingernagelgroße Schuppen. Die Kniekehlen waren befallen, Achselhöhle und Leistengegend hingegen frei. Die Handflächen und Fußsohlen wiesen groblamelläre, geringgradig hyperkeratotische Schuppung auf. Die Haare wirkten brüchig und struppig und zeigten bei genauer Untersuchung vereinzelt Trichorrhexis nodosa. Es bestand eine starke Nageldystrophie an den Finger- und Fußnägeln. Gewebeuntersuchungen der Epidermis zeigten keine akanthotische Verbreiterung, das Stratum granulosum war eine Zellage dick, oder fehlte in umschriebenen Bereichen. Das Stratum corneum war leicht verbreitert mit einzelnen follikulären Hyperkeratosen. Laboruntersuchungen und funktionelle Prüfungen erbrachten keine auffälligen Befunde bis auf eine geringgradig unternormale Schweißabsonderung sowie eine deutlich verminderte Alkaliresistenz.

Gerade der doppeldeutige Hautbefund macht die Einordnung dieser Ichthyosis nicht leicht.
Salfeld bewertet die Histologie im Gegensatz zu Greither (106) und Schnyder und Klunker (294) anders und reiht sein Krankheitsbild eindeutig unter die Ichthyosis vulgaris-Gruppe ein.

Der an das Netherton-Syndrom erinnernde Haarbefund wurde so erstmalig beim Ichthyosis-vulgaris Typ beschrieben. Die auffallende Randsymptomatik vergleicht Salfeld kritisch mit den ihm zugänglichen Veröffentlichungen. Er sieht auch Beziehungen des Kryptorchismus und der Gaumenanomalie zur Anhydrosis hypotrichotica. Eine Erbgangsuntersuchung wurde nicht durchgeführt.

Tab. 6: Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus

Haut	Ichthyosis vulgaris
Erbgang	unbekannt
Besonder-heiten	Kryptorchismus
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut

3.2.4 Fall "Braun-Falco - Landthaler"

Ein möglicherweise neues Syndrom, bestehend aus den Symptomen Ichthyosis vulgaris, Taubheit, pili torti und Zahnanomalien wurde bei einer 18-jährigen Patientin von Braun-Falco und Landthaler (36) 1978 beschrieben.

Diese Patientin litt seit der Geburt an Taubheit und seit dem Kleinkindesalter an trockener, schuppender Haut.
Ihre Mutter war beiderseits schwerhörig und besaß eine insgesamt trockene Haut. Auf beiden Unterschenkelstreckseiten zeigte sich eine feinlamellöse Schuppung. Ihr Vater war auf dem rechten Ohr taub, auf dem linken schwerhörig. An den Unterschenkelstreckseiten war die Haut rauh, zuweilen schuppend. An der Hand wurde ein Ekzem diagnostiziert.
Die Haut der Patientin erschien ebenfalls sehr trocken und rauh, jedoch ohne Farbveränderungen. Am Stamm und den Gliedern - außer in der Region der Gelenkbeugen- zeigte sich eine mittel- bis groblamelläre Schuppung. Handinnenflächen und Fußsohlen zeigten verstärkte Linienzeichnung, ähnlich wie bei den Eltern.

Proximal an der Streckseite der Extremitäten, sowie an Waden und Fußrücken fanden sich follikuläre Keratosen. Die gekräuselten Haare zeigten helle und dunkle Regionen. Die Laborwerte wiesen keine pathologischen Veränderungen auf.
In der Histologie fiel auf, daß das Stratum granulosum fehlte oder zuweilen einlagig war, die Epidermis zeigte unregelmäßige Reteleisten, leichte Hyperkeratose und follikuläre keratotische Pfropfbildung.
Die lichtmikroskopische Analyse der Kopfhaare erbrachte starke Kaliberschwankungen sowie Achsendrehungen um 180 Grad.
Sonstige Untersuchungen, insbesondere der Niere, der Muskeln und des Gehirns, erbrachten keine weiteren pathologischen Merkmale, abgesehen von der Nichtanlage von drei Prämolaren.

Dieser Fall deutete klinisch auf eine Ichthyosis vulgaris mit pili torti hin. Zusätzlich konnte eine beidseitige Taubheit im Audiogramm nachgewiesen werden, daneben die erwähnte Hypodontie.

Hörstörungen und ichthyosiforme Hautveränderungen konnten schon öfter beobachtet werden; insbesondere bei der Ichthyosis congenita (Fall von Koblenzer (152)), der kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie (Fall von Salomon (260)), den atypischen Keratoerythrodermien (Fall von Beare (26), Fall von Schnyder (299)), und bei nicht sicher eingeteilten ichthyosiformen Hautveränderungen (205) und atypischem atopischen Ekzem mit Verhornungsstörungen der Haut (154). Beim Refsum-Syndrom tritt die mit dem Krankheitsbild häufig kombinierte Hörstörung erst nach den ersten Lebensjahren auf.

Goyer (105) beschrieb das Krankheitsbild einer erblichen Nierenerkrankung in Verbindung mit Polyurie, Ichthyosis und Hörstörung, Deraemaeker (322) eines mit Ichthyosis, Hörstörungen und einer Schilddrüsenerkrankung.

Im Gegensatz zu dem Ichthyosisfall von Gebhardt (94), der auch Zahnanomalien in Form einer rudimentären Entwicklung von zwei Zapfenzähnen anstelle der beiden unteren Schneidezähne fand, konnten bei dem von Braun-Falco und Landthaler beschriebenen Fall keine Zapfenzähne festgestellt werden. Über Zahnanomalien bei Ichthyosis in Form von Retentionen und Aplasien berichtet auch Ruzicka (258).

Wie bei der Ichthyosis vulgaris nehmen die Autoren auch bei diesem Krankheitsbild einen autosomal-dominanten Erbgang an.

Tab. 7: Fall von Braun-Falco und Landthaler

Haut	Ichthyosis vulgaris
Erbgang	autosomal-dominant
Besonderheiten	Pili torti, kongenitale Taubheit
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut

Abb.: 4 Pili torti

3.2.5 Fälle von Braun-Falco, Ring et al.

Die Merkmalskombination mit Ichthyosis vulgaris, Minderwuchs, Haardysplasie, Zahnanomalien, Immundefekten, psychomotorischer Retardierung und Resorptionsstörungen wurde 1981 bei zwei Geschwistern, einem 10-jährigen Mädchen und einem 4-jährigen Knaben, gefunden (37). Beide besaßen seit der Geburt eine rauhe und trockene Haut. Es bildete sich in den ersten Monaten eine Ichthyosis aus. "Cheveux incoiffables", eine retardierte Entwicklung und eine Immunschwäche wurden zusätzlich diagnostiziert. Der Hautbefund mit bevorzugtem Befall der Streckseiten der Gliedmaßen und des Unterbauches, bei Freiheit der Beugen, wiesen auf eine Ichthyosis vulgaris hin. Histologisch zeigte die Haut eine Ortho- und Parahyperkeratose und ein einschichtiges Stratum granulosum. Es bestand eine ausgeprägte Hypodontie der bleibenden Zähne. Die Laborwerte bestätigten die Annahme einer Immunschwäche bei rezidivierenden Infekten. Vitamin A, ß-Karotin und Vitamin B_{12}-Werte lagen unter der Vergleichsnorm. Die Haare wurden als pseudodystrophisch bezeichnet, mikroskopisch fanden sich starke Kaliberschwankungen, Knotenbildungen und Kutikulaaufrauhungen.

Rasterelektronenmikroskopisch fand man Pili torti, seltener eine Trichorrhexis nodosa, Knickbildungen und querverlaufende Einschnitte. Das Haarwachstum war gestört. Ein beidseitiger Gleithoden wurde beim Vierjährigen diagnostiziert. Audiologisch gab es keine pathologischen Parameter. Auf die Nähe dieser Syndromkombination zum Fall von Salfeld und Lindley (1963) wurde hingewiesen. Die Autoren vermuteten einen autosomal-rezessiven Erbgang.

Abb.: 5

Fall
Braun-Falco,
Ring et al.

P.H.

Abb.: 6

Klinisches
Bild des
Abdomen

Tab. 8: Fälle von Braun-Falco, Ring et al.

Haut	Ichthyosis vulgaris
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	"Cheveux incoiffables", Immundefizit, Pili torti, Hypodontie, Minderwuchs
Therapie	wie bei Ichthyosis vulgaris
Prognose	gut

Abb.: 7 Trichorrhexis nodosa

3.2.6 Ichthyosis bullosa (Siemens)

Synonyma: Ichthyosis epidermolytica
Keratosis mit systematischer Bullosis mechanica

Besnier deutete die Dermatose eines Patienten Vidals fälschlicherweise als "Ichthyose à poussées bulleuses", und seither wurde der Begriff Ichthyosis bullosa für verschiedene Krankheitsbilder, vornehmlich für dystrophische Epidermolysen ohne Keratinisierungsstörungen, verwendet.

1937 gelang es Siemens (275), sechs Familienmitglieder mit einer etwas "atypischen" Ichthyosis vulgaris und gleichzeitiger Epidermolysis bullosa simplex darzustellen und einen autosomal-dominanten Erbgang nachzuweisen. Die "Atypie" bezog sich auf die schärfere periumbilicale und periaxilläre Begrenzung zur nichtveränderten Haut. Vor allem an den Gliedmaßen traten die traumatischen Blasen auf. Es konnte auch durch die Siemens'sche "Kratzstrichmethode" eine erhöhte Reibungsvulnerabilität festgestellt werden. Durch diese mechanische Provokation konnten Blasen hervorgerufen werden. Histologisch fand sich ein mit einer Ichthyosis vulgaris vereinbarer Befund.

Der Tatsache, daß bei Fall 1, einem 11-jährigen Jungen, ein beidseitiger Kryptorchismus mit ichthyosisfreiem Penis und Skrotum, bei dessen Neffen ein nichtdeszendierter linker Hoden und bei dessen Bruder beide Testes nicht völlig deszendiert waren, maß Siemens keine Bedeutung zu.

Allerdings ist die Nähe der Ichthyosis bullosa zum Syndrom "Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus" augenfällig (294).

Differentialdiagnostisch ist die Erythrodermia congenitalis ichthyosiformis (Brocq) durch den Nachweis der granulösen Degeneration und der intraepidermalen Blasenbildung von der Ichthyosis bullosa zu unterscheiden.

Tab. 9: Ichthyosis bullosa (Siemens)

Haut	Ichthyosis vulgaris
Erbgang	autosomal-dominant
Besonderheiten	Genitalanomalien
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut

3.2.7 X-chromosomal-rezessive Ichthyosis (XRI) (Wells-Kerr 1965)

3.2.7.1 Synonyma

Ichthyosis vulgaris, Typ Wells-Kerr;
im angelsächsischen Sprachraum:
Wells-Kerr' Ichthyosis
ichthyotic sauroderma
xerodermia
sex-linked ichthyosis
x-linked ichthyosis
ichthyosis serpentina

3.2.7.2 Inzidenz

Wells und Kerr (330) fanden 1965 bei einer großangelegten Studie in Mittelengland eine Häufigkeit der x-chromosomal-rezessiven Ichthyosis von 1:6000 (Männern).

Auch bei anderen ethnischen Gruppen zeigte sich, daß diese Erkrankung die zweithäufigste unter den ichthyosiformen Genodermatosen darstellt.

Unamuno's Untersuchungen von 22 Familien (318) in der spanischen Provinz Salamanca zeigten eine Erkrankungshäufigkeit von 1:4152 (Männern). Ziprowsky's Forschungen (350) in Israel erbrachte hier eine Häufigkeit von mindestens 1:9500 (Männern).

3.2.7.3 Ätiologie und Pathogenese

Schon Cockayne klassifizierte 1933 die verschiedenen Ichthyosen und fand bei einigen Stammbäumen einen klaren x-chromosomal-rezessiven Erbgang. Vor ihm war das auch Orel 1929 (217) bei seinen Untersuchungen gelungen. Dieses, das Krankheitsbild bestimmende x-chromosomal-rezessive Gen, fand man in einem meßbaren Abstand vom Genlocus, der die X_B-Blutgruppen bestimmt (148).

Auf der anderen Seite des Genlocus für die XRI fand Ziprowski (350) in meßbarem Abstand den Genlocus, der die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase bestimmt, alle wahrscheinlich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms lokalisiert. Ob eine mögliche Heterogenität der XRI nachgewiesen werden kann, wie Passarge (222) vermutet, bleibt heute noch offen.

Befallen sind natürlich nur Männer, obwohl heterozygote Frauen oftmals eine sehr leichte Form der Ichthyosis, insbesondere am Schienbein, aufweisen. Im Gegensatz zur ADI fand man bei der XRI keine morphologisch sichtbaren Verhornungsstörungen (12). Anton - Lamprecht kam 1973 bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Biopsien von 6 an XRI Erkrankten zu folgenden Ergebnissen (8,15): Quantitativ vermehrte Produktion von ultrastrukturell normalem Keratohyalin; Keratinosomen kamen seltener, Transitzellen häufiger als in der gesunden Haut vor. Erst nach der 25. Lage kam es zur verspäteten, herdförmig beginnenden Auflösung der desmosomalen Disken. Diese

dichtgepackten Keratinosomen verursachen das klinische Bild der grobfeldrigen Schuppung bei der XRI.

Ob lysosomale Enzyme dafür verantwortlich sind, wie Wolff und Holubar vermuten (337), steht noch nicht fest.

Die XRI gehört wegen ihrer Mitoserate und der leicht verlängerten epidermalen Transitzeit, wie die ADI in die Gruppe der Retentionshyperkeratosen, im Gegensatz zur Ichthyosis congenita, die zur Gruppe der Proliferationshyperkeratosen gehört (155).

Eine stärkere Pigmentierung der Basalzellschicht wird bei der XRI häufiger konstatiert.

Horn- und Granularschicht sind lichtmikroskopisch vergrößert, wie Wozniak nachwies (342). Die genaue Unterscheidung von XRI und ADI ist aber nur durch die histochemischen Reaktionen in der Intermediärschicht zu erbringen.

Die Körnerschicht im Stratum granulosum besteht aus 2 - 4 Lagen. Die Epidermis zeigt insgesamt eine Neigung zur Atrophie (17,159). Meist findet sich eine stark ausgeprägte Papillomatose. Schweißdrüsen sind normal ausgebildet, zahlenmäßig jedoch etwas verringert. Haarfollikel und Talgdrüsen sind wie bei der ADI quantitativ vermindert.

Shapiro (267) fand 1978 bei der Untersuchung kultivierter Fibroblasten, bei einem Merkmalsträger einer XRI, einen Mangel an 3-ß-hydroxysteroid-Sulphat. Im gleichen Jahr wurden 25 weitere Fälle aus verschiedenen geographischen und ethnischen Gruppen auf einen Steroid-Sulphatasemangel untersucht (268). Die Aktivitäten der Cholesterol-Sulphatase (197) bei normalen und pathologischen Fibroblasten von Patienten mit ADI, XRI, Ichthyosis congenita und Müttern

von männlichen Merkmalsträgern einer XRI, wurden verglichen. Nur die 25 Männer mit XRI zeigten eine verminderte bzw. fast fehlende Aktivität der Cholesterol-Sulphatase (26).

Koppe (157) untersuchte weitere 15 Patienten mit XRI, wobei er einen Mangel an Arylsulphatase C feststellte, einem Enzym, das nicht identisch, aber ähnlich der Steroidsulphatase ist. Koppe vertrat die These, daß das histochemische Phänomen eines Arylsulphatase-C-Mangels zumindest eng gekoppelt sei mit dem Auftreten einer XRI.

Shapiro vermutet den Genlocus der Steroidsulphatase in der Nähe des X_9-Gens sowie des XRI-Gens.

Östriolmangel und reduzierte Serumöstriolwerte bei Schwangeren sollten deshalb Anlaß zu genauen Untersuchungen der mütterlichen Plazenta geben, wobei Zellen der Amnionflüssigkeit untersucht werden müßten (72).

3.2.7.4 Klinik

Schon in frühester Kindheit beginnt die Erkrankung, manchmal sogar konnatal und, sehr selten, mit einer Kollodiumhaut kombiniert (215).
Die Größe der Schuppen und ihre charakteristische gelblichbraune Farbkomponente bleiben das ganze Leben erhalten.
Im Säuglingsalter ist der Befall generalisiert, später sind besonders Stamm, Unterschenkelextensoren und die Beugeregionen befallen. Das Gesicht bleibt bis auf die Temporalregion frei. Große Schuppen auf der Kopfhaut führen stellenweise zur Alopezie. Follikuläre Hyperkeratosen fehlen bei der XRI. Die Handteller und Fußsohlen bleiben immer frei. In der zweiten und dritten Lebensdekade wurden von Jay (141) Hornhauttrübungen nicht nur im Bereich der tiefen Parenchymschichten, sondern auch im Descement'schen Organ festgestellt.

3.2.7.5 Differentialdiagnostik

Die größere, dunklere Schuppung, die frühe Erstmanifestation sowie die erwähnten histochemischen und licht- und elektronenmikroskopischen Kriterien bieten eine klare Unterscheidung der XRI von anderen ichthyosiformen Krankheitsbildern (327). Es gab aber auch innerhalb einer Familie das Vorkommen einer XRI und einer Ichthyosis vulgaris, was Migl (199) mit unterschiedlichen Steroidsulphataseaktivitäten differenzierte. Traupe veröffentlichte einen ähnlichen Fall (316).

3.2.7.6 Therapie

Die Therapie entspricht im wesentlichen der bei der ADI angewandten. Nur vorübergehende symptomatische Erleichterungen werden konstatiert.

3.2.7.7 Prognose

Die Prognose ist, trotz der jahreszeitlichen Besserung, relativ ungünstig.
Nach dem progredienten Verlauf bis zur Pubertät zeigt die XRI auch in späteren Lebensjahren keine Tendenz zur Besserung.

Tab. 10: X-chromosomal-rezessive Ichthyosis (XRI) WELLS-KERR

Haut	ähnlich der Ichthyosis vulgaris
Erbgang	X-chromosomal-rezessiv
Besonderheiten	Augenveränderungen pathogenetisch Steroidsulfatasemangel
Therapie	bisher unbekannt
Prognose	relativ ungünstig

3.2.8 X-chromosomal-rezessive Ichthyosis und Hypogenitalismus (Lynch, Wiersema)

Diese Kombination zweier sehr seltener Krankheitsbilder, die nicht zufällig sein kann, wurde zuerst in Holland von Wiersema 1937 veröffentlicht (331,332).

Bei einem 12-jährigen Knaben fand man eine ausgeprägte Ichthyosis, insbesondere an den Gelenkbeugen der Extremitäten und am Hals. Eine starke Erythrodermie wurde gleich nach der Geburt diagnostiziert. Die ichthyosiformen Hautveränderungen begannen kurz danach. Es fanden sich mißgebildete Ohren und Nase, sowie eine leichte Imbezillität und ein Hypogonadismus. Die Eltern waren blutsverwandt. Ein 33-jähriger Neffe und eine 20-jährige Nichte hatten auch eine Ichthyosis.

Wiersema beharrte trotz Widerspruches van Leeuvens auf der Diagnose "Ichthyosis congenita".

Fünf weitere Fälle wurden in einer amerikanischen Familie 1960 von Lynch (179) gefunden. Ein X-chromosomal-rezessiver Erbgang wurde postuliert, wobei die Konduktorinnen normale Gonadotropinwerte zeigten.
Die Hauterscheinungen über den Streckseiten (!) der Extremitäten und nicht näher erläuterte Hautbiopsien, wiesen, so die Autoren, auf eine Ichthyosis congenita hin, was aber von Schnyder und Klunker stark angezweifelt wurde (294).

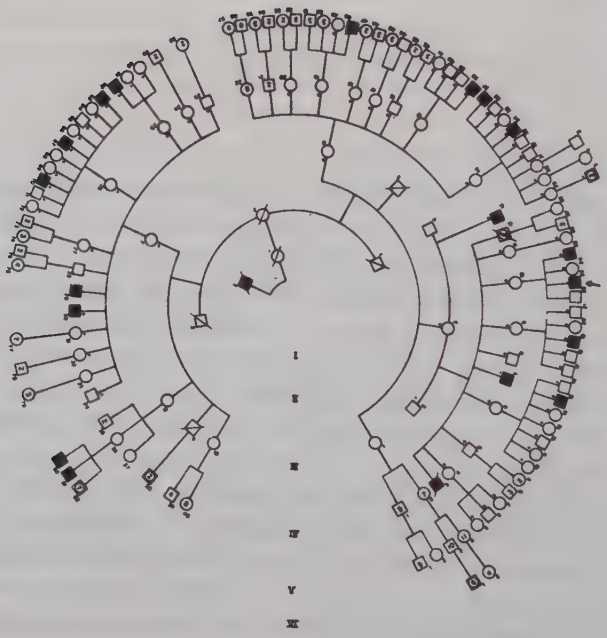
Eunuchoider Wuchs und Stimme, fehlende Axillar- und Schambehaarung, Kyphose, kleiner Penis, nicht pigmentierte Skrotalhaut und Testes mit nur 5 mm Durchmesser wurden beschrieben (179). Eine Keimdrüsenbiopsie zeigte eine allgemeine Atrophie, fehlende Spermatogenese, fast völliges Fehlen der Leydig'schen Zellen und Hyalinisierung des Bindegewebes in einigen Bereichen.

Biochemisch konnte durch verschiedene Hormontests ein sekundärer Hypogonadismus, bedingt durch einen selektiven, hypophysären Gonadotropinmangel, nachgewiesen werden. Das Urin-FSH war erniedrigt, jedoch die 17-keto-Steroide normal. Wangenschleimhautabstriche waren sexchromatin-negativ.
Trichterbrust, Sandalenlücke, Kyphose und Skoliose kamen in den untersuchten 5 Generationen mit 58 Mitgliedern überhäufig vor.

Zwei von Abe untersuchte japanische Brüder mit nicht-blutsverwandten Eltern besaßen ähnliche Krankheitsmerkmale (1). Der Jüngere mußte nach Steißlagengeburt und Asphyxie wiederbelebt werden. Seine psychomotorische und physische Entwicklung verlief verzögert. Nach einigen Wochen wurde die Haut am Kopf und an den Streckseiten der Beine trocken und schuppig. Mit 4 Jahren war dieser Hautbefund auch auf die Bauchregion ausgedehnt und dunkle, braune, große Schuppen wurden beschrieben. Man fand diesen Hautbefund vereinbar mit einer X-chromosomal-rezessiven Ichthyosis vulgaris. Kopfhaare waren nur spärlich vorhanden und rauh. Penis und Skrotum waren klein und die Keimdrüsen nicht deszendiert. Darüberhinaus zeigte der Junge eine geistige Retardierung.
Der ältere Bruder wies einen ähnlichen Haut- und Geschlechtsorganbefund auf.

Biochemische Tests zeigten physiologische Werte, abgesehen von schweren Störungen der ACTH-, der Wachstumshormon- und Insulinsekretion beim jüngeren Bruder. Anosmie wurde festgestellt. Die Hormontests sprachen bei diesem Brüderpaar gegen ein Gonadotropindefizit. Der Autor erwog auch die Möglichkeit einer Hirnschädigung der anterioren hypophysären Funktionen durch das Geburtstrauma. Genetisch wurde ein X-chromosomal-rezessiver Erbgang vermutet, ein auf männliche Merkmalsträger beschränkter autosomal-domi-

Tab. 11: Stammbaum einer mexikanisch-amerikanischen Familie mit 6 Generationen, Perrin (227)



■ erkrankter männlicher Merkmalsträger

↗ vorgestellter Patient

⊠ verstorben

\+ $X_{g_a}^{a}$ positiv

\- X_{g} negativ

nanter Erbgang konnte aber nicht ausgeschlossen werden (2).

Die von Sotos beschriebenen 6 männlichen Merkmalsträger mit Ichthyosis, Mikropenis, kleinen Gonaden, geistiger Retardierung und fehlendem Geruchssinn (Anosmie), wurden von Perrin (1976) nachuntersucht und ein stark erweiterter, 6 Generationen umfassender Stammbaum mit 250 Mitgliedern veröffentlicht (227). Von 18 lebenden Merkmalsträgern des Syndroms wurden 16 untersucht.

Die Befunde ähnelten sich bis ins Detail.
Bei der Geburt zeigte sich eine ausgeprägte Erythrodermie; nach den ersten Lebenstagen entwickelten sich feine Schuppen an Stamm und Extremitäten. Mit zunehmendem Alter vergrösserten sich die Schuppen und wirkten dunkler. Palmae und Plantae waren frei. In der wärmeren Jahreszeit verbesserte sich der Hautbefund. Hautbiopsien bestätigten eine X-chromosomal-rezessive Ichthyosis vulgaris durch folgende Merkmale: deutliche Hyperkeratose, Akanthose, Papillomatose und perivaskuläre, lymphozytäre Infiltrate. Vitamin-A-Salben verhalfen zu teilweiser Remission der Hauterscheinungen, Vorpubertäre männliche Patienten besaßen einen Mikropenis, Mikroskrotum, nicht-deszendierte abdominale oder inguinale Testes. Nachpubertäre Merkmalsträger waren durch jugendliches Aussehen bei normaler Statur, eunuchoides Verhalten, Fehlen von Axillar-, Scham- und Gesichtsbehaarung und hoher Stimme gekennzeichnet. Sie zeigten eine stark verminderte Libido mit deutlicher Erektionsschwäche ("Mikropenis"). Keiner war verheiratet. Ein 7-jähriger machte durch eine Phallektomie und Orchidektomie eine Geschlechtsumwandlung durch. Geistige Retardierung variierte im Ausprägungsgrad mit Intelligenzquotienten zwischen 50 und 80. Farbtests zeigten Normalbefunde. Der Geruchssinn war bei allen Untersuchten stark vermindert. Urin-Gonadotropine, sowie FSH und LH im Plasma waren erniedrigt, was auf einen hypogonadotropen Hypogonadismus verweist. Die Keimdrüsen-

biopsie zeigte Mangel an Leydig'schen Zellen und unreife Tubuli. HCG-Behandlung brachte Besserung des Drüsenbefundes. Eine enge Verbindung zwischen den zwei Genloci des Ichthyosissyndroms und der $X_g a$ wurde statistisch verworfen (227).

Tab. 12: X-chromosomal-rezessive Ichthyosis und Hypogenitalismus (Lynch, Wiersema)

Haut	Ichthyosis vulgaris
Erbgang	X-chromosomal-rezessiv
Besonderheiten	sekundärer Hypogenitalismus, Skelettanomalien
Therapie	Haut: symptomatisch, HCG-Behandlung
Prognose	mäßig

3.3 ICHTHYOSIS-CONGENITA-SYNDROME

3.3.1 Einteilung nach RIECKE

Die Klassifizierungsschwierigkeiten bei dieser heterogenen Ichthyosisgruppe spiegeln sich in den zahlreichen Synonyma wider. Brocq (42) führte 1902 den Begriff "Erythrodermie ichthyosiforme" ein. Die traditionelle Einteilung nach Riecke aus dem Jahre 1900 (251b) in drei Gruppen - je nach Schweregrad und Erstmanifestation der Erkrankung in "Ichthyosis gravis", "mitis", "tarda" - kann aber auch heute noch Verwendung finden, obwohl Übergangsformen nicht zuletzt durch Fortschritte in der Therapie zahlreicher wurden (264a).

Ichthyosis congenita gravis (Riecke-Syndrom Typ I)	-	Harlequinfetus
	-	Keratoma malignum
	-	Keratosis fetalis (maligna) diffusa
	-	Ichthyosis fetalis
	-	alligator boy
	-	collodion baby
Ichthyosis congenita mitis (Riecke-Syndrom Typ II)	-	Erythrodermie congénitale ichthyosiforme sèche (non bulleuse)
	-	Ichthyosis congenita larvata
	-	Ichthyosis congenita benigna
Ichthyosis congenita tarda (Riecke-Syndrom Typ III)	-	lamellar ichthyosis
	-	ichthyosis congenita inversa (Siemens)
	-	ichthyosis congenita benigna
	-	Hyperkeratosis ichthyosiformis

Die Ichthyosis congenita hat eine geschätzte Häufigkeit von 1:300 000, allerdings ist die Dunkelziffer der Totgeburten oder Frühverstorbenen groß.

3.3.2 Harlequin-Fetus

3.3.2.1 Inzidenz

Die Inzidenz dieses eigenständigen Krankheitsbildes ist sehr klein. Der Erbgang ist noch fraglich, man vermutet aber einen autosomal-rezessiven Erbgang.
Der Harlequin-Fetus ist lange als die schwerste Form einer nicht-bullösen kongenitalen Ichthyose bezeichnet worden. Geschwisterfälle wurden in mehreren Fällen veröffentlicht, vereinzelt auch von Konsanguinität der Eltern berichtet (45).

3.3.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Durch die Publikationen von Baden und Goldsmith (21) gelang es, die Eigenständigkeit dieses Krankheitsbildes nachzuweisen.
Lichtmikroskopisch fand Delacrétaz (59) eine starke, geschichtete Hornschicht, eine stellenweise fehlende Granularschicht und eine Papillomatose mit elongierten Reteleisten.

Untersuchungen von Luderschmidt (174b) zeigten in einem Fall das völlige Fehlen des Stratum granulosum, eine sehr schmale, nur zwei bis vier Zellagen breite Epidermis und eine stark ausgebildete kompakte Orthohyperkeratose. Lipidvakuolen in der Hornschicht wie bei der Ichthyosis congenita fehlten.

Neueste Forschungsergebnisse erbrachten den biochemischen und röntgenologischen Nachweis, daß es sich in der Hornschicht des Harlequin-Fetus nicht um das normale α-Keratin handelt, sondern um ein ß-Keratin, und die fibrillären Proteine eine andere Aminosäurefrequenz als normalerweise besitzen (20a).
Interessant ist dieser Befund, da sich ß-Keratin, außer in der Kutikula menschlichen Haares nur im Tierreich findet, insbesondere in Vogelfedern und in den Schuppen von Reptilien (21a).

3.3.2.3 Klinik

Der Name dieses Syndroms leitet sich aus dem klinischen Erscheinungsbild her. Bei dieser schweren Form starben die erkrankten Feten entweder intrauterin, oder - meist nach einer Frühgeburt - in den ersten 4 Lebenstagen. Allerdings wurden Fälle von Kindern veröffentlicht, die bis zu 6 Jahren überlebten (333).

Das Aussehen dieser Kinder ist grotesk. Das Gesicht hat einen clownartigen Ausdruck mit einer großen, runden Mundöffnung, hyperkeratotische, schuppenpanzerartige, dreieckige Schuppen bedecken Rumpf und Extremitäten und erinnern an ein Harlequingewand. Nase und Ohren fehlen oder sind mißgebildet, Ektropien der Lider und Eklabion an Mund und Genitalschleimhaut sind häufig. Augenbrauen und Cilien fehlen, die Bulbi liegen tief in den Augenhöhlen. Die Extremitäten weisen oft Mißbildungen auf, Klumpfüße und -hände kommen vor. Hypospadie, verkümmertes Skrotum und Penis sind nicht selten.

Die lebendgeborenen Feten sterben meist an ihrer, durch die Unbeweglichkeit der Lippen bedingten, Unfähigkeit, zu saugen. Eine weitere häufige Todesursache bilden schwere Infektionen des prädisponierten Integuments.

3.3.2.4 Therapie und Prognose

Hochdosierte Kortikosteroide haben ab Mitte der 50er Jahre (107) die Überlebenschance des Harlequin-Fetus verbessert.

3.3.3 Lamelläre Ichthyose des Neugeborenen

3.3.3.1 Synonyma

- Collodion baby
- lamellar exfoliation of the newborn
- desquamation collodine
- Ichthyosis sebacea

Abb.: 8 Kollodium baby

3.3.3.2 Ätiologie, Pathogenese und Klinik

Dieses Krankheitsbild ist die leichteste Form einer kongenitalen Ichthyosis (213). Das Baby kommt mit einer kollodiumartigen Membran auf die Welt. Der Ausdruck "collodion baby" wurde 1892 von Hallopeau und Watelet (115) geprägt. Deren Patient entwickelte später eine Ichthyosis congenita (271).

Die Babys werden in einer pergamentartigen, gelblichen, von Haaren durchbrochenen Membran geboren (165), die sich bald faltig abhebt und nach wenigen Tagen abgeht (149). Bloom und Reed (30) untersuchten mehrere Fälle dieses Typs. Beide kamen zu dem Schluß, daß Kollodiumbabys nicht nur bei der Ichthyosis congenita, sondern auch bei der XRI, der ADI, beim Netherton-, Conradi- und Sjögren-Larsson-Syndrom vorkommen (166,278).
In den Fällen, wo sich nach einer Defoliation der Kollodiummembran (127) das weitere Erscheinungsbild der Haut normalisiert, soll - nach dem Vorschlag von Reed - von einem eigenständigen Krankheitsbild gesprochen werden.

3.3.4 Nicht-bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie

3.3.4.1 Inzidenz

Als Häufigkeit wird im Schrifttum eine Genfrequenz von 1:20 000 angegeben. Der Erbgang ist bei dieser Form nachgewiesenermaßen autosomal-rezessiv (213). Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern wird oft konstatiert. Die Erkrankung ist auf keine bestimmte ethnische Gruppe beschränkt.

Abb.: 9 Ichthyosis congenita
Untere Beugeregion

3.3.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Lichtmikroskopisch ist die Ichthyosis congenita häufig noch nicht eindeutig einzuordnen. Betonte Hyperkeratose, normales bis etwas verbreitertes Stratum granulosum, mäßige Akanthose und Papillomatose sind sämtlich nicht spezifisch. Erst zusammen mit geeigneten histochemischen Untersuchungen erhärtet sich die Diagnose:
Die Erweiterung der Intermediär- oder Transitzone, deren Bedeutung im Verhornungsprozeß Braun-Falco hervorhob (38), kann als Folge einer Proliferationshyperkeratose histochemisch durch Phosphatase und Indoxylesterasen nachgewiesen werden.
Verhältnismäßig wenig, aber normal strukturiertes α-Keratin wird produziert. Oft sind in der Hornschicht Lipidvakuolen zu erkennen, die in normalem Hautgewebe nicht vorkommen.

Feinstrukturell besteht bei der Ichthyosis congenita eine quantitative Verminderung der Tonofibrillen, sowie von Keratohyalin. Die Hauterscheinungen werden erklärbar durch die Tatsache, daß die Keratinozyten bei der Ichthyosis congenita den Verhornungsprozess in stark verkürzter Zeit durchlaufen und - durch die starke Mitosefähigkeit bedingt - unausgereifte parakeratotische Hornmassen bilden (7a). Diese Hornschichten werden als Resultat des Ungleichgewichts zwischen Produktion (Proliferation) und Abbau (Abschilferung) aufgefaßt.

Eine wichtige Stellung in diesem pathologischen Prozeß nehmen die Keratinosomen ein; sie besitzen neben ihren lysosomalen Eigenschaften die Fähigkeit, durch die Synthese eines interzellulären Zementes zur Festigkeit der Hornschicht beizutragen. Diese Befunde führten Anton-Lamprecht (10) zu der These, daß es sich bei der Ichthyosis congenita vermutlich um einen Gendefekt handeln könn-

te, der für die gesteigerte Mitoserate verantwortlich sei und sekundär dann zu der qualitativen Veränderung des Verhornungsprozesses führt.

Vandersteen (319) konstatierte in histochemischen Untersuchungen einen beschleunigten Metabolismus und faßte seine elektronenmikroskopischen Untersuchungen von bullöser und nicht-bullöser congenitaler ichthyosiformer Erythrodermie wie folgt zusammen:

Tab. 13: Ultrastrukturelle Befunde bei kongenitaler ichthyosiformer Erythrodermie

Struktur	bullöse Form	nicht-bullöse Form
Desmosomen	normal	normal
Keratinosomen	vermehrt	stark vermehrt
Keratohyalin-granula	sehr groß	normal bis leicht vergrößert
Tonofilamente	verklumpte, perinukleäre Scheiben	normal
Stratum corneum	dicke Tonofilamentenbänder	kein normales Keratinmuster, vermehrte osmiophile interzelluläre Zementsubstanz

Elektronenmikroskopische Untersuchungen Vandersteens zeigten eine quantitative Vermehrung der Keratinosomen im oberen stratum spinosum. Interzelluläre Zementsubstanz war in dieser Schicht vermehrt. Zellen mit Kern und Mitochondrien fanden sich im oberen Bereich in der Granularschicht. Sowohl die histochemischen als auch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten, daß bei der lamellären Ichthyose eine gesteigerte Epidermopoese mit einer vergrößerten Adhärenz der Hornzellen kombiniert ist.

3.3.4.3 Klinik

Charakteristisch für dieses Krankheitsbild sind die Erythrodermie und die Hyperkeratose der Haut, die schon bei der Geburt, oder wenige Tage danach, zu diagnostizieren sind (347).

Die tarda-Formen des Riecke-Syndroms Typ III können auch erst nach mehreren Monaten, ja selten sogar erst während der Pubertät, manifest werden.

Die Erythrodermie ist meist generalisiert und am ausgeprägtesten an den Beugeseiten der Extremitäten; Kopf, Hals, Nacken und Stamm sind mit einer schuppigen, verdickten Haut bedeckt.

Die Schuppen zeigen eine groblamelläre Felderung, rund, oval oder rhomboid, und sind von graubrauner Farbe. An der Kopfhaut geht der Farbton ins Gelbliche über. Die Schuppen sind hier festhaftend und krustig. Durch die straffe Gesichtshaut wird ein vollständiger Lidschluß oft nicht möglich und die Mimik ist stark eingeschränkt. Nagel- und Haarwachstum ist manchmal verstärkt, es wurden aber auch Fälle mit Hypotrichose, Alopezie und Nagelaplasie veröffentlicht. Katarakte kommen vereinzelt vor (172), assoziierte Thymuserkrankung wurde beschrieben (325).

3.3.4.4 Differentialdiagnose

Schwierig ist oft die Unterscheidung der linearen Hyperkeratose der Beugeseiten beim älteren Kind mit Ichthyosis congenita von der X-chromosomal-rezessiven Ichthyosis vulgaris, wo die Schuppung auf die Beugeseite übergreift,

Abb.: 10 Ichthyosis congenita

aber sie selten ganz bedeckt. Sonst müssen die anderen Krankheitsbilder (171) nach den üblichen Kriterien, wie Vererbungsmodus (272-274), Erstmanifestation, Verteilung der Läsionen, Art der Schuppung, Prognose und licht- und elektronenmikroskopischen Befunden abgeklärt werden.

3.3.4.5 Therapie und Prognose

Durch die Anwendung von Kortikosteroiden können die schwersten, oft letalen, Fälle der Ichthyosis congenita-Gruppe einen abgemilderten Verlauf nehmen. Eine Langzeittherapie mit niedriger Dosierung soll eine Remission verhindern. Bei milderer Ausprägung der Ichthyosis findet ein Kombinationspräparat mit Kortikosteroiden und Antibiotica seine Anwendung. Vitamin A-Säurederivate oral oder in Salbenform haben den Behandlungsverlauf oft begünstigt (203).

3.3.5 Sjögren-Larsson-Syndrom

3.3.5.1 Inzidenz

Jagell spricht von bisher 177 an diesem Syndrom Erkrankten, von denen knapp ein Drittel aus Schweden kommt. Der Rest sind Einzelfälle aus verschiedenen Ländern (140a).

3.3.5.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Sjögren-Larsson-Syndrom (SL) wurde seit der Veröffentlichung der beiden schwedischen Autoren im Jahre 1957 (27,6,277) als eine Kombination von erythrodermatischer Ichthyose, Schwachsinn und Di- oder Tetraspastik definiert (25).

28 Patienten wurden von den Autoren untersucht. Die meisten Erkrankten stammen aus der schwedischen Provinz Västerbotten (98). Relativ häufig gab und gibt es in die-

ser Gegend Ehen unter Blutsverwandten. Schon 25 Jahre vor der Publikation von Sjögren und Larsson veröffentlichten Pardo-Castello und Paz (221) einen Fall mit ähnlicher Symptomatik unter dem Titel "Ichthyosis-Little's Disease". Jadassohn beschrieb schon 1911 eine Patientin, die dem Syndrombild entsprach, erwähnte aber nicht den Intelligenzgrad der Elfjährigen (139).

Die hervorragenden Möglichkeiten der Erbforschung in Schweden ermöglichten es Sjögren und Larsson, die pathogenetische Erbanlage eines großen Teils seiner Patienten auf einen gemeinsamen Ahnen zurückzuführen, der vor 600 Jahren im nördlichen Schweden lebte (102).

Der autosomal-rezessive Erbgang beim Sjögren-Larsson-Syndrom wurde durch andere Untersuchungen bei anderen ethnischen Gruppen (139) bestätigt. Männer und Frauen werden etwa gleich häufig befallen. Theile (308) analysierte an Hand der ihr vorliegenden Stammbäume aus den bis 1974 veröffentlichten Fällen mit Sjögren-Larsson-Syndrom 48 Familien mit mehr als einem befallenen Kind. Ihre Resultate bestätigen die hohe Wahrscheinlichkeit der Hypothese des autosomal-rezessiven Erbgangs bei diesem Syndrom.

Chromosomenuntersuchungen von 25 Fällen brachten keinen Hinweis auf pathologische Veränderungen. Blutgruppen-, Serum- und Enzymuntersuchungen (307,248) führten zu keiner Klärung der Pathogenese. Es wurde aber vermutet (113), daß es sich um eine Fettstoffwechselstörung handeln könnte.

Die histologischen Veränderungen entsprechen denen einer Ichthyosis congenita, allerdings fehlen Lipidvakuolen in der Hornschicht (265). Bei den kongenitalen Ichthyosen wurde eine bedeutende Beeinträchtigung der Keratinisierung festgestellt (14,329). Die quantitativen Verschiebungen des Gehalts an Tonofibrillen und an Keratohyalin unterscheiden

sich deutlich von der normalen Haut und von den anderen Formen der Ichthyosis.

Elektronenmikroskopisch läßt sich eine übersteigerte Proliferation und eine Verminderung des Tonofibrillen- und Keratohyalingehaltes nachweisen. Zusätzlich stellt man qualitative Abweichungen im Hornkomplex fest.

Die übrigen Ichthyosen sind im Gegensatz dazu durch relativ starke qualitative Störungen im Keratinisierungsprozeß charakterisiert (133). Der mögliche Gendefekt der Ichthyosis congenita könnte sich über die Steigerung der Mitoserate zu einer Proliferationssteigerung auswirken. Daraus ließe sich die mangelhafte Ausreifung der verhornenden Zellen erklären, die zu der abnormen, häufig parakeratotischen Hornzusammensetzung führt. Heijer und Reed (122) vermuteten, daß für das Sjögren-Larsson-Syndrom ein anderes Gen verantwortlich sei. Anton-Lamprecht wies jedoch nach, daß es sich bei den Hautveränderungen bei diesem Krankheitsbild auch feinstrukturell um das Bild der Ichthyosis congenita handelt (13).

Selmanowitz (265) fand bei Hautbiopsieuntersuchungen von 7 Sjögren-Larsson-Fällen epidermale Akanthose und Hyperkeratose, eine Granularschicht, die immer 3 oder 4 Zellen dick war, erhöhte Melanisierung der Basalschicht, vergrößerte Retebrücken, Vasodilatation in den Papillarkörpern und im oberen Corium, Papillomatosis und ein leichtes perivaskuläres Lymphozyten- und Histiozyteninfiltrat. Die Schweißdrüsen erschienen normal. Hinweise auf einen Defekt im Fettstoffwechsel der Linolsäure wurden von Jagell (140) gegeben. Man vermutet einen Enzymdefekt der Delta-6-Fettsäure-CoA-Dehydrogenase.

3.3.5.3 Klinik

Bei der Geburt läßt sich in den meisten Fällen eine ichthyosiforme Erythrodermie diagnostizieren.
Die erythematöse Komponente verliert sich bald und es zeigt sich dann oft nur noch eine Hyperkeratose, die manchmal nur auf die Beugeseiten beschränkt ist. Eine leichte Schuppung der haut manifestiert sich oft erst, wenn man an der Haut kratzt.

Die Variationsbreite des Hautbefundes ist jedoch groß (324). Theile (308) berichtet, daß mit abnehmender Häufigkeit die Extremitäten mit Ausnahme der Handflächen und Fußsohlen, der Rumpf, der Nacken, die Gelenke, Handflächen, Fußsohlen und das Gesicht befallen sind.

Klinisch imponiert beim Sjögren-Larsson-Syndrom eine rauhe und verdickte Haut im Gegensatz zur Ichthyosis congenita, die große gelblich-graue Schuppen auf einer rötlichen oder blassen Haut zeigt.

Lamelläre Schuppung läßt sich manchmal bei befallenen Patienten feststellen. Heijer und Selmanowitz fanden bei ihren Fällen Defekte der Perspiratio insensibilis. In einem Fall wurde, abgesehen von Gesicht und Handrücken, überhaupt keine Perspirationstätigkeit festgestellt.

Die Intelligenzquotienten variieren bei diesem Syndrom meist zwischen 30 und 60, reichen also von der Imbezillität bis zur Idiotie. Die Oligophrenie zwingt die Patienten zu einer Sonderschulausbildung (140a).

Der Gang der erkrankten Patienten ist durch die spastischen Veränderungen in der Beinregion schwer behindert. Das Bild wird oft als "Scherengang" beschrieben. Einige Fälle leiden unter so ausgeprägten Kontrakturen in der Hüftregion und am Kniegelenk, daß sie unfähig sind zu

laufen. Am häufigsten läßt sich bei den Patienten eine Diplegia spastica vom Littletyp diagnostizieren. Spitzfuß und das Gehen auf den Zehenspitzen gehören zu den klassischen Befunden (294). Tetraplegia wird ungefähr in 1/5 der Fälle diagnostiziert (140b).
Hyperaktive tiefe Sehnenreflexe, positive Babinskireflexe und aktive ruckartige Bewegungen mit dem Kopf gehören zu den häufigen Befunden.

Die neuropathologischen Veränderungen zeigen progressive Tendenzen, so daß chirurgische Eingriffe zur Verlängerung der verkürzten Sehnen notwendig werden. Elektromyographische Untersuchungen zeigen Normbefunde.

Hypästhesien und verminderte Schmerzempfindung wurden vereinzelt festgestellt (108). Ob die Sprachbehinderungen allein auf die Oligophrenie zurückzuführen ist, wird angezweifelt (265). Bisher wurde kein Beweis für die Spastizität der stimmbildenden Muskulatur gefunden. Die von Witkop (338) gefundenen erhöhten Histidinwerte im Urin könnten ein Hinweis für die mit einer Histidinämie verbundene retardierte Sprachentwicklung sein. Krampfanfälle wurden vereinzelt mitgeteilt. In wenigen Berichten werden epileptische Anfälle angegeben (277,122) und zwar grand mal-Anfälle, die manchmal auf Fieberattacken folgen.

Zu den häufigen Sekundärsymptomen zählen die Augenveränderungen. Romanes (253) beschrieb eine Keratitis und die sekundäre Bildung eines Keratokonus, andere (243) eine Blepharitis squamosa. Schon Sjögren und Larsson konstatierten bei 3 ihrer Patienten eine auffällige Pigmentierung der Macula. In der Hälfte der von Ophtalmologen untersuchten Patienten fanden sich pathologische Fundusbefunde. Diese Fundusveränderungen scheinen altersunabhängig aufzutreten (321).

Sie zeigen ein variantenreiches Bild. Neben Pigmentierungsveränderungen (Retinitis pigmentosa) wurden Maculadegeneration, gefleckte Punkte und in einem Fall eine Atrophie des Nervus opticus festgestellt.

Es wird vermutet (122), daß die Augenveränderungen keine Alterserscheinung sind, sondern daß sie wie die Hauterscheinungen und die neurologischen Defekte, angeboren sind.

Die Wirbelsäule ist in einem Viertel der untersuchten Fälle im Sinne einer Kyphose verändert. Röntgenologische Untersuchungen (265) zeigen keine Verzögerung der Knochenreifung oder Knochendeformation. Die auffälligsten Befunde kamen von Franceschetti (83): Überentwicklung der Sphenoidalsinus, Unterkieferhypoplasie, Fehlen der phalangealen Epiphysen, verkürzte Metakarpal- und Metatarsalknochen und Hypoplasie der Femurköpfe.

Im übrigen werden allerdings beim Sjögren-Larsson-Syndrom selten Knochen-Dysplasien festgestellt. Typisch ist aber ein Lückengebiß bei erhaltener Zahnreihe und manchmal Schmelzdysplasien.

Auch Störungen der Schweißsekretion wurden diagnostiziert (265). Es handelt sich aber hier nicht um histologisch veränderte Schweißdrüsen, sondern, wie Selmanowitz vermutet, um eine durch Drüsengangobstruktionen und durch die dicke Keratinschicht stark verlängerte Ausführungsgangstrecke, die für die geringe bis fehlende Schweißsekretion verantwortlich sei. Heijer (122) hingegen fand bei einem von ihm untersuchten Fall mit diesem Syndrom überhaupt keine Schweißdrüsen vor.

Veränderte Hautmuster an den Fingern wurden beschrieben (265). Die geringe Zahl genauer Musterbeschreibungen läßt allerdings keine Schlüsse auf die Syndromzugehörig-

keit zu. Auch die Frage, ob Hypertelorismus ein möglicher Bestandteil des Sjögren-Larsson-Syndroms ist, ist noch nicht geklärt.

Von den zahlreichen Blut- und Urinuntersuchungen sind nur wenige pathologische Befunde neben den sonst normalen Werten erwähnenswert: hypochrome Anämie (134,307), stark vermindertes Gesamteiweiß (108) und erhöhte γ-Globuline (249). Hooft (134) beschrieb den Befund eines Sjögren-Larsson-Falls, der zusätzlich noch eine exsudative Enteropathie entwickelte. Bei diesem Patienten zeigten sich bei den Laboruntersuchungen erhöhte IgG-Werte bei verminderten IgA- und IgM-Werten, eine Eosinophilie im Blut sowie eine Linksverschiebung bei den blutbildenden Zellen des Knochenmarks.

Kissel (150) beschreibt das Vorkommen eines Sjögren-Larsson-Syndroms mit einem Rud-Syndrom in einer Familie, was möglicherweise auf Gemeinsamkeiten schließen läßt.

3.3.5.4 Differentialdiagnose

Die diplegische Form einer zerebralen Kinderlähmung muß ausgeschlossen werden.

Ein Lynch-Wiersema-Syndrom ist durch den X-chromosomal-rezessiven Gang vom Sjögren-Larsson-Syndrom unterscheidbar.

3.3.5.5 Therapie und Prognose

Die Lebenserwartung beim Sjögren-Larsson-Syndrom liegt bei 50%. Eine Verschlechterung des neurologischen Bildes tritt nach der Pubertät nicht mehr auf.

Eine Therapie der am Sjögren-Larsson-Syndrom erkrankten Patienten beschränkt sich bisher nur auf die Linderung der symptomatischen Behinderungen.

Ob die von Hooft (134) untersuchten Diätresultate mit C_8-C_{10}-Fettsäuren auch bei anderen Patienten eine so wirksame Verminderung der Hautsymptomatik sowie Verbesserung der psychischen und motorischen Befunde bewirkt, muß sich erst an größeren Fallzahlen erweisen.

Tab. 14 : Sjögren-Larsson-Syndrom

Haut	Ichthyosis congenita ähnlich
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	Spastische Symptome, Schwachsinn, Fundusveränderungen, Sprachstörungen
Therapie	Bisher erfolgversprechende Experimente mit entsprechender Diät
Prognose	ungünstig

3.3.6 Rud-Syndrom

Der dänische Internist Einar Rud (254) veröffentlichte im Jahre 1927 den Fall eines 22jährigen Patienten, der folgende Krankheitsmerkmale aufwies: Ichthyosis, Infantilismus, Epilepsie, makrozytische Anämie, Polyneuritis und Zwergwuchs. 2 Jahre später berichtete er von einer Patientin mit Ichthyosis, Infantilismus, partiellem Riesenwuchs und Diabetes mellitus (255) (s.Anhang: Originalarbeit in Übersetzung).

Spätere Veröffentlichungen unterstellten, daß dieses sogenannte Rud-Syndrom mit Oligophrenie, Ichthyosis, Epilepsie und Infantilismus assoziiert sei (256).

York und Moore (345) werteten 1962 die bisher beschriebenen Krankheitsfälle aus und kamen zu dem Schluß, daß Epilepsie und geistige Retardierung sowie andere Veränderungen nicht

zu den Hauptmerkmalen des Syndroms gehörten. Der einzige Hinweis, den Rud auf die geistige Entwicklung seines Patienten gab, war folgender: "Doch sind seine Leseinteressen und seine Freude über Kleinigkeiten etwas kindisch geprägt"(257).

1935 beschrieben Bogaert (33) et al. zwei Patienten mit Rud-Syndrom. Der Sechsjährige litt an Ichthyosis, Oligophrenie, Epilepsie, Infantilismus und fehlenden sekundären Geschlechtsmerkmalen. Die Anfälle waren therapieresistent. Seine Geschwister waren gesund, abgesehen von einer an Epilepsie leidenden, leicht retardierten, fettleibigen Schwester.
Der zweite Fall, 26 Jahre alt, litt an Ichthyosis, die mit dem zweiten Lebensmonat begann und sich bis zum 7. Lebensjahr voll entwickelte. Epileptische Anfälle stellten sich ein, die geistige Entwicklung blieb stark zurück und die Schambehaarung fehlte.
Bei beiden Fällen gab es allerdings keine neurologischen Abweichungen.

Vier Jahre später veröffentlichte Stewart (283a) einen Fall mit Ichthyosis, Idiotie, Infantilismus, Arachnodaktylie und durch beiderseitige Linsentrübung und Retinitis pigmentosa hervorgerufene Erblindung. Der Exitus erfolgte nach schweren epileptischen Anfällen. Neurohistologische Untersuchungen erbrachten schwere pathologische Veränderungen am Nervensystem.

Mac Gillivray (180) berichtete 1954 von einer 34jährigen Patientin mit einer trockenen, rauhenund schuppigen Haut. Feine, kleieartige Schuppung trat, insbesondere bei kaltem Wetter, auf. Größere Schuppen fehlten. Physisch war die Erkrankte auf der Stufe einer 7jährigen stehengeblieben; Brüste und Genitalien waren unterentwickelt, sie hatte keine Regelblutung. Häufige Bronchitiden und Bronchiekta-

sien wurden diagnostiziert. Der Nüchternblutzucker war erniedrigt und die Glukosetoleranzkurve stark abgeflacht. Epileptische Anfälle wurden mit einem knappen Jahr zum ersten Mal beobachtet; vom 23. Lebensjahr an traten sie dann nicht mehr auf. 5 Geschwister zeigten keine pathologischen Veränderungen.

1956 gelang es Ewing fünf weitere Fälle genau auf ihre Syndromzugehörigkeit zu untersuchen.
Ein 19jähriger Patient litt an schweren ichthyotischen Hautveränderungen, die an einigen Stellen "fast schwarz" aussahen, besonders ausgeprägt am Rumpf und an den proximalen Teilen der Glieder. Epileptische Anfälle wurden beobachtet, sowie geistige Retardierung. Er zeigte ein agressives Verhalten, seine geistige Entwicklung entsprach etwa einem Siebenjährigen. Die Entwicklung der äußeren Genitalien war durchschnittlich bei schwach ausgeprägten sekundären Geschlechtsmerkmalen. Die Stimmlage war hoch und er wirkte "mädchenhaft". Epileptische Anfälle traten zuerst mit 15 Jahren auf. Seine Familienanamnese zeigte keine Besonderheiten.
Eine 26jährige war seit ihrem 12. Lebensjahr in einer Nervenheilanstalt. Hypogonadismus konnte nicht festgestellt werden. Von Statur war sie klein, ihre Haut am Rumpf war xerodermieartig, am Bein trat zusätzlich eine Keratosis follicularis auf. Arme und Schultern zeigten ein ähnliches Bild.
Ihre Mutter und ein Bruder litten an Schwachsinn. Epileptische Anfälle traten schon in frühester Kindheit auf. Auch der Bruder zeigt ichthyosiforme Hautveränderungen, Infantilismus und Unterentwicklung der Geschlechtsorgane.
Eine weitere, 62 Jahre alte Patientin litt an gelegentlich auftretenden epileptischen Anfällen und war schwachsinnig. Eine milde Form einer generalisierten Ichthyosis wurde diagnostiziert. Der Verdacht auf einen Hypogonadismus konnte nicht erhärtet werden. Zusätzlich wurden Klumpfüße festgestellt.

Der vierte Fall von Ewing (74) beschrieb eine 52jährige schwachsinnige Epileptikerin ohne Hypogenitalismus, mit einer "generalisierten Xerodermie", aber keiner schweren Form der Ichthyosis.
Eine weitere Patientin mit Epilepsie und Schwachsinn wurde von Ewing als 5. Fall vorgestellt. Seit dem 2. Lebensmonat litt sie an Grand mal-Anfällen, die zur Zeit der Untersuchung aber nur noch ungefähr alle 6 Monate vorkamen. Die Haut zeigte Ichthyosis mit starker Schuppung an Armen, Schultern, Rücken, Gesäß und Beinen. Sonstige Stellen zeigten Xerodermie. Lebertransalbe brachte leichte Besserung der Hauterscheinungen.
Eine 20jährige Spanierin zeigte neben einer seit dem 6. Lebensmonat bestehenden, Ichthyosis vulgaris (!)-ähnlichen Haut eine geistige Retardierung, Zwergwuchs, Infantilismus mit unauffälligem EEG. Zusätzlich entdeckte Toribio (314) multiple osteolytische Prozesse mit elektronenmikroskopisch verifizierten Amyloidablagerungen.

Der von Bourgeois (34) untersuchte zweijährige Junge besaß hingegen eine Ichthyosis congenita, wie die histologische Untersuchung, die orthokeratotische Hyperkeratose, verbreitete Granularschicht und eine "Hyperakanthose" zeigte, bewies. Weitere Symptome wie Epilepsie, Mikrozephalie und psychomotorische Retardierung wiesen diesen Fall als zum Krankheitsbild des Rud-Syndroms zugehörig aus.

Bourgeois diskutierte in diesem Fall zusätzlich, daß durch ein Immundefizit die rekurrierenden Infektionen verursacht sein könnten. Kurz vor dem plötzlichen Tod erinnerte das klinische Bild des Kindes an ein Lyell-Syndrom. Die Obduktion brachte keine neuen Aspekte.

Ob die vier Fälle von Guazzi (111) mit Ichthyosis congenita und Epilepsie ohne geistige Retardierung zum Rud-Syndrom gezählt werden dürfen, ist zu bezweifeln.

Der erste südamerikanische Fall mit Rud-Syndrom wurde 1980 von Azulay vorgestellt (19). Der gesamte Körper war mit großen ichthyosiformen Schuppen bedeckt, insbesondere an den Beugeseiten, am Abdomen und im Gesicht. Histologisch zeigte die Epidermis Hyperkeratose mit Akanthose. Eine Palmoplantarkeratose sowie eine Alopezie, neurologische Störungen wie Polyneuritis und motorische Koordinationsstörungen, Bewußtseinsstörungen mit tonisch-klonischen Krämpfen, bilaterale Hypakusis und Sehstörungen wurden bei dem 31jährigen beschrieben.

Eine erfolgversprechende Therapie ist bisher nicht vorhanden (34).
Durch die assoziierten Symptome ist die Prognose als mäßig zu bezeichnen (212).

Tab. 15 : Rud-Syndrom

Haut	Erythrodermatische Ichthyose
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Hypogonadismus, leichte Retardierung, Polyneuritis, Krampfanfälle
Therapie	kausale unbekannt, symptomatisch
Prognose	mäßig

3.3.7 Tay-Syndrom

Drei Kinder einer chinesischen Familie wurden 1969 in Singapur von Tay untersucht (30). Er fand ein bisher unbekanntes Syndrom mit autosomal-rezessivem Erbgang, das folgende Hauptmerkmale aufwies:
Starke Wachstumsstörung, greisenartiges Vogelgesicht (Progerie), geistige Retardierung, kongenitale ichthyosiforme nicht-bullöse Erythrodermie und kongenitale Haardefekte, die als Pili torti sowie Trichorrhexis nodosa-ähnliche Veränderungen beschrieben wurden.
Einer der drei Untersuchten hatte zusätzlich eine Hypogammaglobulinämie.

Im ersten Fall war nach einer komplikationslosen Schwangerschaft eine verzögerte Entwicklung eingetreten. Ab dem 7. Lebensjahr blieb das Wachstum stark zurück und das Gesicht zeigte Züge einer Progerie. Bei der Geburt war der ganze Körper von einem generalisierten erythematösen Ausschlag bedeckt, der eine feine, transluzente und flockige Schuppung zeigte. Nach einigen Monaten verschwand die Erscheinung. Nur leichte ichthyosiforme Hautveränderungen blieben an Kopf, Stirn, Brust, Teilen des Stammes und den Streckseiten von Armen und Beinen bestehen. Auffällig war schon kurz nach der Geburt die geringe Anzahl und Länge der Kopfhaare, die auf die abnorm hohe Brüchigkeit bei leichter mechanischer Einwirkung, wie Kämmen, zurückgeführt wurde. Allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel, insbesondere Nüsse sowie Chemikalien, konnten nicht nachgewiesen werden. Die Eltern der drei betroffenen Kinder waren Verwandte 1. Grades. Sie zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Auffällig am Körperbefund des leicht debilen, älteren Bruders (IQ von 70 nach dem Wechsler-Bellevue-Test) waren die an Fußsohlen und Handinnenflächen imponierenden Hyper-

keratosen, sowie die Schuppung der Kopfhaut. Der Rumpf war frei von pathologischen Hauterscheinungen. Die umfangreichen Laboruntersuchungen, die Chromosomenanalyse und der radiologische Befund erbrachten keine Normabweichungen. Allerdings lagen die Werte für IgG, IgA und IgM deutlich unter den Normalwerten dieser Population. Ein Fünftel der Haare von Deckhaar, Augenbrauen und Wimpern war verändert. Es handelte sich um Pili torti (252) und um Trichorrhexis-nodosa-ähnliche Defekte.
Dabei ergaben sich aber Unterschiede zu der sonst üblichen Form von Trichorrhexis nodosa: die Haarveränderungen waren nicht erworben, sondern bestanden seit der Geburt; sie waren makroskopisch nicht sichtbar, die Defektentwicklung sowie die Strukturmerkmale boten Unterschiede, die fehlerhafte Keratinisierung unterschied sich von der klassischen Form der Trichorrhexis nodosa.

Histopathologische Untersuchungen ergaben eine ausgeprägte Hyperkeratose mit mäßiger Akanthose, kleinen parakeratotischen Bereichen und leichter Papillomatose. Die Granularschicht war schmal und die Haut zeigte ein perivaskuläres, entzündliches Infiltrat mit Lymphozyten.

Die neun Jahre alte Schwester ähnelte in vielem ihrem oben beschriebenen Bruder. Sie besaß einen ichthyosiformen Ausschlag mit trockenen Schuppen über Stirn, Rumpf, Nacken und den Streckseiten der Gliedmaßen. Der Haarbefund, insbesondere die hohe Bruchneigung, waren sehr ähnlich. Eine atopische Diathese konnte nicht festgestellt werden. Die klinisch-chemischen Untersuchungen brachten keine auffälligen Befunde. Kopfhaare, Augenbrauen und Wimpern zeigten in 50% der Fälle Pili torti, "transversalbandartige" Beschädigungen und Trichorrhexis-nodosa-artige Defekte.

Der jüngste Bruder litt auch an diesen Krankheitsmerkmalen. Ausführliche Untersuchungen unterblieben, da er an einem akuten Ileus im Alter von 2 Monaten verstarb.

Tay (30) führte aus, daß es sich bei diesen drei Fällen um ein neues, bisher noch nicht veröffentlichtes Syndrom handeln müsse. Als Hauptmerkmal führte er folgendes an:

1. offentsichtlich autosomal-rezessiver Erbgang
2. Wachstumsverzögerung mit Zwergwuchs und "Vogelgesicht"
3. geistige Retardierung
4. Entwicklungsstörungen des Haarschaftverhornungsprozesses
5. in einem Fall Hypogammaglobulinämie

Von anderen ektodermalen Dysplasien unterscheidet sich das Tay-Syndrom durch den fehlenden Befall von Nägeln, Zähnen, Mundschleimhaut und Skelettknochen.

Tay setzte sein Syndrom in Beziehung zu anderen autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen, wie Refsum-, Sjögren-Larsson- und Rud-Syndrom sowie insbesondere dem Netherton-Syndrom.

Er stellte die Hypothese auf, daß sein neues Syndrom, wie andere seltene ektomesodermale Erkrankungen, als Gruppe rezessiv vererbbarer Störungen aufgefaßt werden sollte, die oft auf Enzymdefekten basieren. Dominant vererbte Störungen werden oft durch Abweichungen beim Aufbau der Strukturproteine charakterisiert. Bei diesem Syndrom vermutete Tay, trotz der bisher unauffälligen Testergebnisse bei der Untersuchung auf Aminoazidurie, daß ein solcher Defekt, ähnlich wie beim Refsum-Syndrom und bei der Citrullinämie, mit verfeinerten Techniken gefunden werden könnte.

Tab. 16 : Tay-Syndrom

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	Hypogammaglobulinämie, Oligophrenie, Zwergwuchs
Therapie	unbekannt
Prognose	mäßig

3.3.8 Austin-Syndrom

Der amerikanische Neurologe Austin (18b) publizierte 1964 2 Fälle einer kombinierten Stoffwechselstörung. Bei 2 Geschwistern stellte er neben einer metachromatischen Leukodystrophie auch eine Störung im Mukopolysaccharid-Stoffwechsel fest. Als beweisend gilt der positive Biopsiebefund an peripheren Nerven. Die Kombination dieser beiden erblichen Erkrankungen, der Mukopolysaccharidose und der metachromatischen Leukodystrophie sind sehr selten.

Thieffry (310) beschrieb 1966 einen dritten, Rampini et al. 3 weitere derartige Fälle (234).

Die Entwicklungsstörungen bei diesem Krankheitsbild setzten erst mit dem 2. Lebensjahr ein; nur bei 2 der 6 Fälle (Fall 1, Austin - Fall 6, Rampini) kam es schon früher zu ausgeprägten Entwicklungsverzögerungen. Im Laufe des 3. Lebensjahres kommt die psychomotorische Entwicklung zum Stehen, die Motorik verschlechtert sich bald bis zum Endstadium mit geringer Spontanmotorik. Seh- und Hörvermögen gehen fast ganz verloren. Der Exitus tritt durch Infektionen, hauptsächlich durch Bronchopneumonien ein.

Die Physiognomie weist keine eindeutigen Züge auf, es fehlt insbesondere der manche Mukopolysaccharidosen kennzeichnende "Gargoylismus". Korneatrübungen wurden nicht gefunden.

Veränderungen an der Haut wurden bei 3 der 6 Fälle beschrieben.

Bei einem Fall von Rampini wurde eine Hypertrichose an Oberlippen, Extremitäten und Labia maiora festgestellt. 3 Fälle zeigten eine leichte ichthyosiforme Hautveränderung. Genauere licht- oder elektronenmikroskopische Untersuchungen dieser Verhornungsstörung wurden bei den bisher veröffent-

lichten Fällen nicht durchgeführt. Der Körperbau war eher unauffällig. Häufig wurde bei den erwähnten Fällen eine Hepatosplenomegalie festgestellt. Die publizierten Bilder weisen auf eine Ichthyosis congenita hin, allerdings deutet das verspätete Auftreten im Fall von Rampini (294) auf dessen These einer Ichthyosis vulgaris hin.
Bei der Augenuntersuchung ergab sich in 2 Fällen eine tapetoretinale Degeneration sine pigmento mit erloschenem Elektroretinogramm.

Auffällig an den Laboruntersuchungen war die, im Blut und Knochenmark festgestellte Alder'sche Granulationsanomalie. Im Urin waren die Mukopolysaccharide erhöht und es fehlte die Aryl-Sulfatase-Aktivität. Im Liquor war der Proteinspiegel erhöht. Die Nervenleitgeschwindigkeit war vermindert.

Zwischen den Eltern der betroffenen Kinder herrschte keine Blutsverwandtschaft. Sie waren alle gesund und hatten auch keine Granulationsanomalien.

Es wird ein rezessiver Erbgang angenommen.

Austin wies bei den Patienten mit gleichzeitiger metachromatischer Leukodystrophie und Störungen im Mukopolysaccharidstoffwechsel eine Aktivitätsverminderung der Arylsulfatasen A, B und C im Gehirn und in den Nieren, sowie der Arylsulfatasen A und C in der Leber nach. Die Aufgabe der Arylsulfatasen im Stoffwechsel sulfurierter Mukopolysaccharide ist noch nicht vollständig geklärt.

Tab. 17: Austin-Syndrom

Haut	"generalisierte Ichthyose"
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	Sulfatase- und Mukopolysaccharidspeicherung
Therapie	unbekannt
Prognose	infaust

3.3.9 Ichthyosis congenita assoziiert mit Taubheit

3.3.9.1 Ichthyosis congenita mit Corneaveränderungen und Taubstummheit (Taussig)

Die 1939 untersuchte taubstumme Patientin litt an Photophobie, Tränenfluß und Rötung der Augen (305). Ophthalmologisch fand sich ein beginnender Pannus im linken und ein ausgeprägter Pannus im rechten Auge. Abgesehen von der ichthyosiformen Hautveränderung fiel das Fehlen von Augenbrauen und Wimpern auf (305). Weitere Untersuchungen wurden nicht mitgeteilt.

3.3.9.2 Ichthyosis congenita mit Alopezia universalis und Taubheit (Koblenzer)

Die Hautveränderungen des 1 1/2jährigen Negerjungen waren an Handinnenflächen und Fußsohlen am ausgeprägtesten. Perioral und perianal kam es rezidivierend zu infizierten, übelriechenden Hauteinrissen. An den Extremitäten zeigten sich follikuläre Hautveränderungen. Bei warmem Wetter kam es durch Anhidrose zu hyperthermischen Krisen. Eine bis auf wenige Haarwimpern vollständige Haarlosigkeit wurde vermutlich durch eine Verstopfung der Haarfollikelmündungen durch Hornzellpartikel und nachfolgender Atrophie der Follikel verursacht (Morris, 1969). Quantitativ waren die Haarfollikel sowie die Schweißdrüsen allerdings nicht vermindert.
Auch die äußeren Gehörgänge waren mit dicken, harten Zellbrocken gefüllt. Die Laborwerte waren unauffällig. Hochdosierte Vitamin-A-Langzeittherapie bewirkte keine Besserung.

Die beidseitige Schwerhörigkeit vom sensoneuralen Typ war nur mäßig ausgeprägt. Es wurde eine zentrale Reifungsstörung im Hörzentrum vermutet. Konsanguinität der Eltern

konnte ausgeschlossen werden. Die drei älteren Geschwister waren gesund.

Tab. 18: Ichthyosis congenita mit Taubheit

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	kongenitale, sensoneurale Taubheit resp. Schwerhörigkeit
Therapie	symptomatisch
Prognose	mäßig bis gut

3.3.9.3 Ichthyosis congenita, Taubstummheit, Hepatosplenomegalie (Desmons)

Vorstehende Symptome prägten das Krankheitsbild von 3 Geschwistern, die Blutsverwandte 1. Grades waren, jedoch phänotypisch gesunde Eltern besaßen (61). Die Kinder wiesen einen Minderwuchs, Taubstummheit, eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie (4-5 Querfinger ab Rippenbogen) mit leichtem Aszites, sowie eine sekundäre Hyperlordose auf. Ein Intelligenzdefekt war nicht festzustellen. Alle drei verstarben an Leberversagen. Der Autor vermutet, daß die Hepatosplenomegalie auf eine Glykogenspeicherkrankheit zurückzuführen sei. Drei weitere Geschwister waren phänotypisch gesund.

3.3.9.4 Ichthyosis congenita, Hypotrichose, Anhidrose, Taubstummheit und Hypoaminoacidurie (Salamon)

Dieses Krankheitsbild weist Ähnlichkeiten mit dem vorangegangenen Syndrom auf (260).

Auch hier waren die Follikelmündungen mit keratotischem Material verstopft. Die spärlichen Haare waren von matter, graugelblicher Farbe. Audiologisch ließ sich eine beidseitige Taubheit vom sensoneuralen Typ feststellen, mit einem verbliebenen Resthörvermögen im tiefen und mittleren Bereich.

Interessant war, daß eine Tante des Erkrankten an den neuropsychiatrischen Symptomen des Sjögren-Larsson-Syndroms (Tetraplegie, Idiotie) litt, allerdings ohne Hautveränderungen, die bei diesem Syndrom ja fakultativ sind.
Cystin, Histidin, Lysin und Arginin traten im Urin nur stark vermindert auf, was Salamon als sekundäres Phänomen einer überstürzten Keratinisierung sah.
Konsanguinität konnte nicht völlig ausgeschlossen werden.

3.3.9.5 Ichthyosis congenita, hereditäre Nierenerkrankung, neurosensorische Taubheit und Prolinurie (Goyer)

Diese Syndromkombination fand man bei der Untersuchung eines Stammbaumes von 108 Personen, bei 2 Geschwistern in voller Ausprägung (105).

Als Hautbefund des Älteren wurde eine für Ichthyosis typische Hautveränderung festgestellt, die sich insbesondere an den Armen, Händen, Gesicht, Schultern und den Streckseiten der unteren Extremitäten manifestierte. Eine Nierenbiopsie erbrachte Hinweise auf eine chronische Nierenerkrankung. Eine Urinanalyse zeigte eine ausgeprägte Prolinurie mit exzessiver Glycerinurie.

Der kleinere Bruder besaß ähnliche Krankheitszüge, jedoch wurde bei ihm keine neurosensorische Taubheit festgestellt. 4 Verwandte aus 3 vorangegangenen Generationen besaßen ebenfalls eine Ichthyosis, jeweils mit unterschied-

lichen anderen Krankheitsmerkmalen.

Goyer vertrat die These, daß es sich bei diesem Krankheitsbild mit Ichthyosis, neurosensorischer Taubheit, Prolinurie und der hereditären Form einer Nierenerkrankung um ein bisher nicht beschriebenes Gen mit pleiotropher Wirkung handelte.

Tab. 19 : Ichthyosis congenita mit Nierenerkrankung, Taubheit und Prolinurie (Goyer)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-dominant vermutet, mit unterschiedlicher Penetranz
Besonderheiten	Assoziation mit hereditärer Nierenerkrankung, Prolinurie und neurosensorischer Taubheit
Therapie	symptomatisch, prolinfreie Ernährung
Prognose	gut

3.3.10 Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und chronische Pyelonephritis (Rayner)

Drei Geschwister aus einer nicht-blutsverwandten Familie mit weiteren 2 gesunden Kindern wurden beschrieben (235). Bei der Geburt wurde eine trockene, schuppige Haut sowie ein erhöhter Muskeltonus festgestellt. Die motorische und sprachliche Entwicklung lief stark verzögert ab. Bei allen Erkrankten wurde Zwergwuchs festgestellt. Der Älteste litt ab dem 18. Lebensjahr an renalem Hochdruck. Die Urinanalyse ergab eine Proteinurie. Im intravenösen Pyelogramm und durch Nierenarteriographie ließ sich eine chronische Pyelonephritis diagnostizieren. Außerdem wurde

ein beidseitiger Hypogonadismus festgestellt. Die Hautbiopsie zeigte eine mäßige Hyperkeratose ohne Akanthose und ein schmales Stratum granulosum. Die beiden jüngeren erkrankten Geschwister verstarben im Alter von 8 bzw. 10 Jahren nach hypertensiven Krisen.

Tab. 20: Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und chronische Pyelonephritis (Rayner)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv (vermutet)
Besonderheiten	Neurologische Störungen, Hypogonadismus, Zwergwuchs, Nierenfunktionsstörungen, Hochdruck
Therapie	symptomatisch
Prognose	mäßig

3.3.11 Ichthyosis congenita, Myopathie und Steatorrhoe (Miranda)

Bisher wurden 3 Solitärfälle beschrieben. Mirandas Fall (202) zeigte seit der Geburt ichthyosiforme Hautveränderungen. Lebenslange, rezidivierende Diarrhoe und progrediente Muskelschwäche kennzeichneten das Krankheitsbild. Die Haut des Patienten zeigte eine trockene, schuppige und fein gefältelte Struktur, ähnlich der einer lamellären Ichthyosis. Besonders ausgeprägt war dieser Befund in der Nackenpartie.

Eine Hautbiopsie zeigte eine verdickte Hornschicht, in der wenige parakeratotische Kerne verstreut waren. Die Malpighischicht war geringfügig akanthotisch, mit einem ausgeprägten Stratum granulosum. Der Autor meinte, daß die-

se Hautveränderungen mit einer genetisch determinierten Form einer Ichthyose vereinbar wären.

Lipidakkumulation im Untersuchungsgut aus Muskelgewebe und Hautfibroblasten machten eine Fettspeicherkrankheit wahrscheinlich.

Zwei weitere Fälle von Chanarin (66) und Slavin (277b) mit Ichthyosis congenita, Lipidakkumulation im Muskel, in zirkulierenden Leukozyten und in Hautfibroblasten, sind bisher beschrieben worden. Der biochemische Defekt ist nicht bekannt, es gibt aber Hinweise, daß eine fehlerhafte Fettutilisation beim Abbau der Triglyceride eine Rolle spielen könnte (66).

Tab. 21 : Ichthyosis congenita, Myopathie und Steatorrhoe (Miranda)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Abnorme Lipidakkumulation in Muskel und Leber, Steatorrhoe, chronische Myopathie
Therapie	Glutenfreie Ernährung, sonst symptomatisch
Prognose	mäßig

3.3.12 Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und Haarschaftanomalien (Jorizzo - 142)

Die 20jährige Patientin war mit Hauterscheinungen eines Kollodiumbaby's zur Welt gekommen. Während des 1. Lebensjahres entwickelte sich eine alligatorartige Schuppung der Haut, verdickte Nägel, "cheveux incoiffables", dystrophische Zähne und dentale Dystopie. Die körperliche und geistige Entwicklung war stark retardiert.

Während der frühen Kindheit litt die Patientin an einer Anhidrose. Die nicht-blutsverwandten Eltern waren gesund, der Halbbruder war nur geistig retardiert. Neurologisch und audiologisch ergaben sich keine pathologischen Merkmale. Ophtalmologisch fielen kleine punktförmige Katarakte auf. Der IQ der Patientin betrug 32; ihr Körpergewicht 22 Kilo bei einer Körperlänge von 1,20 m. Das Wachstumshormon war normal.

Dicke schwarzbraune Schuppen bedeckten die gesamte Haut, ausgespart blieben nur Axillarregion und Gesicht. Es bestand eine ausgeprägte Palmoplantarkeratose. Es wurde auch ein Hypogenitalismus festgestellt, eine Aminoacidurie und Immunglobulinschwäche wurden ausgeschlossen.

Die Hautbiopsie zeigte eine starke Hyperkeratose mit Parakeratose, Akanthose, Papillomatose und normalem Stratum granulosum. Dieser Befund ist mit einer Ichthyosis congenita vereinbar.

Lichtmikroskopisch fand man bei der Haaruntersuchung Pili torti und eine Trichoschisis. Elektronenmikroskopisch wurden Kutikulaabflachungen und Einrisse festgestellt. Im Polarisationsmikroskop wechselten sich dunkle und helle Streifen ab. Der Schwefelgehalt der Haare war relativ stark vermindert. Eine 5%ige Milchsäuresalbe sowie ein

Salicylsäure-Gel führten zu einer deutlichen Besserung der ichthyosiformen Hautveränderungen.

Der Autor sah Parallelen zum Tay-Syndrom.
Der Haarbefund ähnelte demjenigen beim BIDS-Syndrom (Jackson - 137, 1977 - Baden - 22, 1976). BIDS steht für brittle hair, intellectual impairment, decreased fertility and short stature. Ob die vom Autor angegebenen Zahndefekte und -verluste nicht auf eine durch die geistige Behinderung mitverursachte chronische Parodontitis zurückzuführen wären, muß offen bleiben. Der Autor vermutet einen autosomal-rezessiven Erbgang, den er in einer ersten Tabelle darlegt; allerdings nennt er den Erbgang in einer weiteren Tabelle "unknown".

Tab. 22 : Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und Haarschaftanomalien (Jorizzo)

Haut	Ichthyosis congenita, Palmoplantarkeratose
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Pili torti, Trichorrhexis nod., Zwergwuchs, geistige Retardierung, verminderte Fertilität, Hypogenitalismus, Zahnanomalien
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut

3.3.13 Fall von Ruzicka und Goerz (258)

Ruzicka berichtete 1981 von einem Fall aus dem Formenkreis der heterogenen Ichthyosisgruppe.

Die Hauptmerkmale dieses neuen Krankheitsbildes waren neurosensorische Taubheit, Schwachsinn, Zahnaplasien, Brachydaktylie, Klinodaktylie und akzessorische Rippen im Zervikalbereich. Außerdem war die beschriebene 14jährige an einem Schilddrüsentumor erkrankt.

Die Familienanamnese war unauffällig. Nach normaler Schwangerschaft kam das Kind als Mangelgeburt mit 1750 gr. Gewicht zur Welt. Kurz nach der Geburt zeigten sich alle Züge eines Kollodiumbabys.

Später entwickelten sich ichthyosiforme Hautveränderungen mit saisonaler Verschlechterung in den Wintermonaten. Schon nach den ersten Wochen wurde Taubheit festgestellt. Abgesehen von einer verzögerten Zahnentwicklung war die körperliche Entwicklung normal. Mit 14 Jahren wurde ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert. Röntgentherapie und Thyroxinsubstitution wurden durchgeführt. Ein Jahr später wurde sie von den Autoren untersucht. Der Haarbefund war unauffällig. Das Gesicht zeigte eine feinlamelläre Schuppung und Rötung. Am übrigen Körper war die Haut verdickt und es fand sich eine z.T. feine, z.T. groblamelläre Schuppung, insbesondere an den Streckseiten der Unterschenkel. Die Handinnenflächen und die Sohlen waren von einer schmutzigbraunen Farbe, trocken und hyperkeratotisch. Die Handrücken imponierten mit Furchungen und Falten. Die kleinen Finger zeigten Brachydaktylie und Klinodaktylie.

Die Intelligenz war stark vermindert und die Patientin zeigte schwere Verhaltensstörungen. Neurologische, biochemische, radiologische und trichologische Untersuchungen

brachten keine pathologischen Ergebnisse.

Das Karyogramm lieferte keinen Hinweis auf Strukturveränderungen. Auffällig am Zahnsystem war die Dystopie und Retention vom oberen linken zweiten Prämolaren und Zahnaplasien an den unteren zweiten Prämolaren und den oberen seitlichen Schneidezähnen.

Die histologische Untersuchung der Haut zeigte eine Orthohyperkeratose, ein deutlich abgegrenztes Stratum granulosum, leichte Akanthose und geringe perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate, also eine Proliferationshyperkeratose, wie sie für die lamelläre Ichthyosis typisch ist.

Auch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen bestätigten die für eine lamelläre Ichthyosis typischen Merkmale: deutliche Akanthosis ohne Strukturveränderungen an der Basal- und Stachelzellschicht. Das Stratum granulosum war verdickt. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen bei der Ichthyosis congenita wurden keine Zentriolen in den oberen Schichten der Epidermis gefunden.

Zahlreiche Fettröpfchen fand man im 50-60 Schichten dicken Stratum corneum.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Haare zeigten, abgesehen von einem Querbruch, gelegentlichen Furchen und einzelnen Torsionen mit Ausbauchungen, keine auffälligen pathologischen Befunde.

Therapeutisch brachte die Behandlung mit einem Retinoid eine starke Verbesserung des Hautzustandes.

Ruzicka stellte die These auf, daß bei Fällen mit Ichthyosis, kornealen Veränderungen und Taubheit bei Baden (20) Lancaster (161) eine Prädisposition für die Entwicklung

eines Karzinoms vorhanden sei. Ein autosomal-rezessiver Erbgang wurde vermutet, allerdings konnte man eine spontane autosomal-dominante Neumutation bisher nicht ausschließen.

Tab. 23: Fall von Ruzicka-Goerz

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Neurosensorische Taubheit, Schwachsinn, Tumordisposition?
Therapie	symptomatisch
Prognose	schlecht

3.3.14 Ichthyosis congenita mit systemischer Lipidose (Dorfman)

4 Fälle von Ichthyosis congenita mit Lipidakkumulation in den Granulozyten des peripheren Blutes, in der Leber und in den Granulozytenvorläufern im Knochenmark, wurden beschrieben (63).

Der Autor vermutete, daß es sich bei seinen 4 Fällen um eine neurokutane Lipidose, ähnlich dem Refsum-Syndrom, handeln könne.

Der erste Fall betraf eine 35jährige, die seit der Geburt ichthyosiforme Hautveränderungen zeigte. Mit 33 Jahren wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Die Patientin entstammte einer Vettern-Basen-Ehe. Drei Geschwister (2 männlich, 1 weiblich) verstarben mit 7 Tagen, 6 bzw. 10 Monaten. Ihre 10 Jahre jüngere Schwester litt unter ähnlichen Hautveränderungen.

Fast das ganze Integument war mit kleinen, weißlich-grauen Schuppen überzogen. Ein Erythem fehlte. Die opthalmologische Untersuchung ergab einen bilateralen Katarakt und eine schwere Visuseinschränkung des rechten Auges. Areflexie der Beine, eine beidseitige Schwerhörigkeit vom sensoneuralen Typ, unterdurchschnittliche Intelligenz, Fettleber, Ataxie und unspezifische EEG-Veränderungen ließen sich nachweisen.

Das Zytoplasma der meisten neutrophilen und eosinophilen Blutkörperchen aus einem Blutausstrich enthielt zwischen ein und fünf Vakuolen mit einem Durchmesser von ungefähr 1,0µ. Auch bei der Sternalpunktion fand man zahlreiche polymorphkernige Zellen sowie Granulozytenvorläufer mit ähnlichen Vakuolen im Zytoplasma. Eine Hautbiopsie zeigte Hyperkeratose und verdicktes Stratum granulosum mit geringem perivaskulärem Infiltrat in der oberen Dermis. Erhöhte Phytansäurewerte konnten nicht nachgewiesen werden.

Ähnliche Blutbefunde zeigten die Schwester sowie zwei nichtverwandte männliche Fälle.
In drei der vier Fälle wurde eine Hirnschädigung vermutet.

Neurologisch, ophtalmologisch, audiometrisch und kardiographisch waren die beiden männlichen Patienten unauffällig.

Die sudanophilen Vakuolen in den Granulozyten werden unter dem Begriff Jordan's Anomalie geführt, der sie bei zwei Brüdern mit progressiver Muskeldystrophie vom Typ Erb beschrieben hatte (63).

Eine Verursachung der Fettvakuolen durch externe Salben konnte ausgeschlossen werden.

Tab. 24 : Ichthyosis congenita mit systemischer Lipidose (Dorfman)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	Lipidakkumulation in den Granulozyten (ev. Areflexie, Ataxie, bilaterale, neurosensorische Taubheit)
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut bis mäßig (je nach neurologischen Beschwerden)

3.3.15 Ichthyosis congenita mit Haardefekt und Aminoazidurie (Yesudian - 344)

Ein autosomal-rezessives Krankheitsbild mit lamellärer Ichthyosis, ungewöhnlichem Strukturdefekt der Kopfhaare und Aminoazidurie wurde bei einem Geschwisterpaar aus Madras im Jahre 1976 beschrieben. Besonders aufschlußreich war der erste der beiden Fälle in dieser sonst anamnestisch unauffälligen Familie.

Die bei der Untersuchung 9jährige Patientin zeigte geistige und psychische Retardierung. Sie war als Kollodium-Baby auf die Welt gekommen, das, nachdem sich die Haut am 7. Tage geschält hatte, bis zum 2. Monat klinisch unauffällig war. Danach wurde die Haut rauh und schuppenbedeckt, insbesondere über den Streckseiten der Extremitäten und am Rücken. Ein Erythem fehlte. Palmae und Plantae waren hyperkeratotisch mit deutlichen Fissuren. Eine Ichthyosis linearis circumflexa Rille-Comèl konnte somit ausgeschlossen werden.

Die Kopfhaare waren zwischen 3 und 5 cm lang, schütter und glanzlos. Große Haarbüschel konnten völlig schmerzlos aus den Haarfollikeln gezogen werden. Eine atopische Diathese konnte ausgeschlossen werden.

Bei der Laboruntersuchung fielen die erhöhten Werte für Arginin, Lysin, Serin und Alanin sowie das völlige Fehlen von Prolin und Hydroprolin auf.

Bei der Haaruntersuchung ergaben sich folgende Abweichungen vom Normalbefund:

- Pili torti
- plötzlicher Wechsel des Schaftdurchmessers
- rundumlaufende Einkerbungen
- Pseudoknoten an einigen Haaren
- Verästelung und Aufspaltung des Haarschaftes (Trichoptilosis)

Rasterelektronenmikroskopisch untersuchte Haare besaßen große Kutikulaaufbrüche; histologisch fand sich Hyperkeratose mit Parakeratose, sehr schmales Stratum granulosum, normale Stachelzellschicht und geringfügige Rundzelleninfiltrate um die Blutgefäße.

Der jüngere Bruder (7 1/2 Jahre) zeigte ähnliche Befunde.

Anhand des gesamten Befundes kann dieses Syndrom wegen des Fehlens einer Ichthyosis linearis circumflexa und der Unterschiede im Haut- und Haarbefund eindeutig von dem, oberflächlich gesehen ähnlichen, Netherton-Syndrom abgegrenzt werden.

Tab. 25 : Ichthyosis congenita mit Haardefekt und Aminoazidurie (Yesudian)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	Aminoazidurie, Haarschaftveränderungen (ev. physische und psychische Retardierung)
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut

3.3.16 Savin-Syndrom

Eine eingehende genetische Studie über die Kombination von Hornhautdystrophie, Ichthyosis congenita und Atopie, die nur männliche Individuen befällt, wurde von Savin (1955) vorgestellt (262). Der Autor wies nach, daß genaue ophtalmologische Untersuchungen aller Ichthyosis congenita-Patienten mittels der Spaltlampe vorgenommen werden sollten, da nur hierdurch kleine, in den Oberflächenschichten der Cornea und im Endothelium liegende Knötchen festgestellt werden können. Das Sehvermögen der Erkrankten war nur geringfügig beeinträchtigt, allerdings kam es immer wieder zu Schmerzattacken, die nicht durch mechanische Irritation des Auges durch hyperkeratotische Lider verursacht sein konnten.

Die Hautveränderungen zeigten den üblichen Befund mit Hauptbefall von Rumpf und Extremitäten. Die festgestellte Atopie beinhaltete keine ekzematösen Veränderungen. Familienmitglieder litten an Heuschnupfen und zuweilen auch an schweren Asthmaanfällen. Als Allergene fand man Tierhaare und Textilfasern.

Da nicht alle männlichen Mitglieder der Familie immer Ichthyosis congenita, Hornhautdystrophie und Atopie gleichzeitig aufwiesen, stellte Savin die Hypothese dreier rezessiver Gene auf, die eng benachbart auf dem X-Chromosom liegen müßten.

Tab. 26: Savin-Syndrom

Haut	Ichthyosis (nicht klassifiziert)
Erbgang	autosomal-dominant (?)
Besonderheiten	Korneadystrophie, Atopie
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut

3.3.17 Ichthyosis congenita, Hydrocephalus und Gallengangsatresie (Gould)

Derr-Kalustan (60) erwähnte folgendes, eigenständige Syndrom.
Zwei Geschwister mit der ungewöhnlichen Kombination von Ichthyosis congenita und Hydrocephalus (1. Kind) sowie mit Gallengangsatresie und Nabelblutung (2. Kind) wurden von Gould im Jahre 1854 beschrieben (104).

Tab. 27: Ichthyosis congenita, Hydrocephalus und Gallengangsatresie (Gould)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Hämorrhagie der Nabelgefäße, Alopezie, Hydrocephalus, Kollodionbaby
Therapie	symptomatisch
Prognose	schlecht

3.3.18 Ichthyosis congenita mit Defekt der Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten (Miller)

Drei Jugendliche mit Ichthyosis congenita und rezidivierenden Infektionen mit Trichophyton rubrum wurden vorgestellt (Miller - 200, 1973).

Im ersten Fall wurde kurz nach der Geburt durch klinische Untersuchung und Biopsie eine "kongenitale Ichthyosis vulgaris" festgestellt, wobei es sich hierbei um eine Ichthyosis congenita handeln dürfte. Die Haut war allgemein trocken und schuppig, insbesondere am Nacken, Handgelenk, Händen und Fußrücken. Gesicht, Stamm und Extremitäten zeigten erythematöse Schuppen verschiedener Größe, mit einer schlangenförmigen Konfiguration am Rücken.

Der zweite und dritte Fall war ein Geschwisterpaar unterschiedlichen Geschlechts, mit einem Vater, der auch eine lebenslange Ichthyosisananmese aufwies. Die Kinder besaßen eine generalisierte, desquamative Dermatitis. Die Hautveränderungen waren trocken und schuppend. Man konnte eine ausgeprägte Verdickung und geringgradige Lichenifizierung der Haut, mit Hyperpigmentation in den intertriginösen Bereichen, feststellen.

Bei diesen drei vorgestellten Fällen, sowie bei dem sonst merkmalsfreien Vater von Fall 2 und 3, war eine verminderte chemotaktische Aktivität von Neutrophilen gegen Faktoren, die aus homologem oder heterologem Plasma oder Serum gewonnen worden waren, meßbar (200). Eine Neutropenie wurde nicht festgestellt.

Die Autoren vermuteten,daß die konstatierte stärkere Infektanfälligkeit mit diesem Mangel an chemotaktischer Aktivität zusammenhing. Ähnliche Befunde wurden beim ato-

pischen Ekzem von Ring gefunden (250b).

Der Erbgang dieses familiären Leidens wurde nicht angegeben.

Tab. 28: Ichthyosis congenita mit Defekt der Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten (Miller)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Defekt der Leukozytenbewegung, rekurrierende Infektionen
Therapie	Antibiotika und Antimykotica, sonst symptomatisch
Prognose	gut

3.3.19 Syndrom mit Ichthyosis, Cortexverdichtung der langen Knochen, Diaphysen, genu varum und erhöhter Knochenbrüchigkeit (Koller)

Eine Familie mit 3 Generationen und 10 Mitgliedern aus Nordnorwegen wurde vorgestellt (Koller - 153, 1979).

Ein autosomal-dominanter Erbgang wurde postuliert, aber ein X-chromosomaler Erbgang konnte nicht ausgeschlossen werden.

Sehr anschaulich wurde ein Viereinhalbjähriger aus der 3. Generation beschrieben. Vorstechende Symptome waren Schwäche und Schmerzen in den Beinen sowie Watschelgang. Die Haut war trocken. Über der Bauchregion und den Unterarmen zeigte sich eine Ichthyosis mit dunkelpigmentierter Schuppenbildung. Durch ein leichtes Trauma soll mit 6 Monaten ein Femurbruch verursacht worden sein, der normal

und ohne Deformierung abheilte. Die Frakturneigung war bei seiner Mutter und seinem Onkel stark ausgeprägt.
Alle befallenen Familienmitglieder besaßen eine trockene und schuppige Haut.
Röntgenologisch fiel insbesondere an Femur, Tibia und Fibula eine Verdickung des diaphysären Cortexbereiches mit korrespondierender Verengung des Knochenmarkraumes auf.
Biochemische Untersuchungen erbrachten keine pathologischen Werte.
Differentialdiagnostisch mußte eine ohne Ichthyosis einhergehende Osteogenesis imperfekta ausgeschlossen werden.

Tab. 29 : Syndrom mit Ichthyosis, Cortexverdichtung der langen Knochen, Diaphysen, O-Beinen und erhöhter Knochenbrüchigkeit (Koller)

Haut	Ichthyosis (nicht klassifiziert)
Erbgang	autosomal-dominant
Besonderheiten	progressive, diaphysealer Dysplasie (Camurati-Engelmann's Syndrom)
Therapie	-
Prognose	mäßig

3.3.20 Ichthyosis mit Hepatosplenomegalie und Kleinhirndegeneration (Dykes - 68)

Bei einer 4-Generationen-Familie mit drei an dieser Syndromkombination leidenden Brüdern, wurde erfolglos nach einer zugrundeliegenden Stoffwechselstörung gesucht. Ichthyosiforme Hautveränderungen bestanden bei allen 4 Brüdern. Gleichgewichts- und Sprachstörungen setzten in der zweiten Lebenshälfte ein und zeigten einen progredienten Verlauf.

Fall 1 und 3 zeigten das Vollbild des Syndroms: Ichthyosis auf den Streckseiten unter Aussparung der Beugen, Palmae und Plantae mit ausgeprägten Keratosen, Hepatosplenomegalie, Zeichen beginnenden Schwachsinns, Ataxie und Dysarthrie. Ophtalmologisch ließen sich eine verminderte Augenmotilität und gedämpfte Reflexe finden. Zahlreiche biochemische Untersuchungen wurden durchgeführt, zeigten jedoch, wie z.B. der Steroidsulfatasegehalt der Fibroblasten, Normalwerte.

Der älteste Bruder (Fall 1) hatte erhöhte Serum-Triglicerid-Werte und in der Elektrophorese erhöhte prae-ß-Lipoproteinwerte.

Lichtmikroskopisch (Dykes 1979) zeigte sich eine deutliche Hyperkeratose mit leichter Akanthose und stark verkleinerter Granularschicht. Histochemisch fand man nur physiologische Werte bei den Enzymaktivitäten (121). Elektronenmikroskopisch fiel die große Anzahl desmosomaler Komplexe in der Granularschicht und in den ersten 3 - 4 Zellagen der Hornschicht auf. Die Mitochondrien erschienen stark verändert, doch konnten die Autoren einen Artefakt nicht ausschließen.

Autoradiographische Untersuchungen (Sharad-269, 1976) wiesen auf eine autosomal-dominante Ichthyosis hin. Allerdings war der ultrastrukturelle Befund für eine Ichthyosis vulgaris ungewöhnlich.

Die Autoren sahen bei diesen Erkrankten variable Manifestationen eines noch nicht identifizierten pleiotropen Stoffwechseldefektes. Als Erbgang nach der Sippentafel nahmen sie einen autosomal-rezessiven oder X-chromosomal-rezessiven an. Die Hepatosplenomegalie ließ auf eine Speicherkrankheit schließen. Nachuntersuchungen und Autopsiebefunde des 2. Falles zeigten eine nicht auf das Kleinhirn beschränkte Veränderung. Es wurden eine Ophtalmoplegie, eine Demenz und eine

- computertomographisch festgestellte - Dilatation der seitlichen Ventrikel, konstatiert.

Dykes (69) (1980) konnte mit der von Shapiro angegebenen Methode der Messung der Steroidsulfataseaktivität in der Fibroblastenkultur einen X-chromosomalen Erbgang ausschliessen.

Tab. 30: Ichthyosis mit Hepatosplenomegalie und Kleinhirndegeneration (Dykes)

Haut	Ichthyosis (schwer klassifizierbar)
Erbgang	autosomal-dominant (?)
Besonderheiten	Hepatosplenomegalie, Kleinhirnanomalien, progressive Dysarthrie
Therapie	-
Prognose	mäßig

3.3.21 Unilaterale Ichthyosis mit ipsilateralen Mißbildungen (Zellweger, Üelinger)

Bisher sind 7 Fälle dieses eindrucksvollen Krankheitsbildes veröffentlicht worden.

Jeder dieser Patienten zeigte nach der Geburt eine einseitige Hautveränderung und ein unterdurchschnittliches Geburtsgewicht. Bei diesen wenigen Fällen überwog das weibliche Geschlecht.

Nach der Erstbeschreibung (Zellweger und Üelinger (348) 1948) zeigte sich ein, in der Medianlinie scharf abgegrenzter, Naevus ichthyosiformis der rechten Körperhälfte. Die Haut

war mit lamellösen Schuppen bedeckt und zeigte stellenweise eine starke Erythrodermie.

Miescher untersuchte die Haut und stellte die folgende Diagnose: Erythrodermia ichthyosiformis im exsudativen Stadium, vegetierende exsudative Dermatose, eventuell atypische Psoriasis. Die festgestellte Knochenbildungsstörung wird der Ollier'schen Chondrodysplasie zugeordnet (348).

Von einer 4jährigen berichtete Rossmann (304) im Jahre 1963, die abgesehen von schwer mißgebildeten Extremitäten (rechtes Bein und rechte Hand waren nicht angelegt), auf der rechten Körperseite eine stark ausgeprägte ichthyosiforme Hautveränderung besaß. Ihre Lippenspalte wurde operiert. Ihre Intelligenz wurde als durchschnittlich bezeichnet.

Falek (75) stellte 1968 zwei Säuglinge vor. Beim ersten waren auf der linken Seite Hände und Füße nur rudimentär angelegt. Die Haut schien atrophisch und unreif, mit einer nur leicht ausgeprägten Ichthyosis. Gewebeuntersuchungen bei der Autopsie zeigten eine ausgeprägte Hyperkeratose ohne Parakeratose. In der Epidermis war eine unregelmäßig ausgebildete Akanthose zu sehen, die relativ wenigen Hautanhangsorgane waren leicht atrophisch. Beide besaßen schwer mißgebildete Herzorgane.

Die Autoren vermuten, daß die genannte Schädigung nicht durch eine teratogene Mutation in einem der zwei Blastomeren verursacht worden sei, sondern durch eine neue Genmutation bei einer Samen- oder Eizelle eines Elternteils hervorgerufen worden war.

Bei einem weiteren weiblichen Fall dieser unilateralen Ichthyosis mit ipsilateral verstümmelten Gliedmaßen (Ektromelie) wurde die Möglichkeit einer teratogenen Schädigung der Frucht durch Nortryptilin, einem Psychopharmakon in der

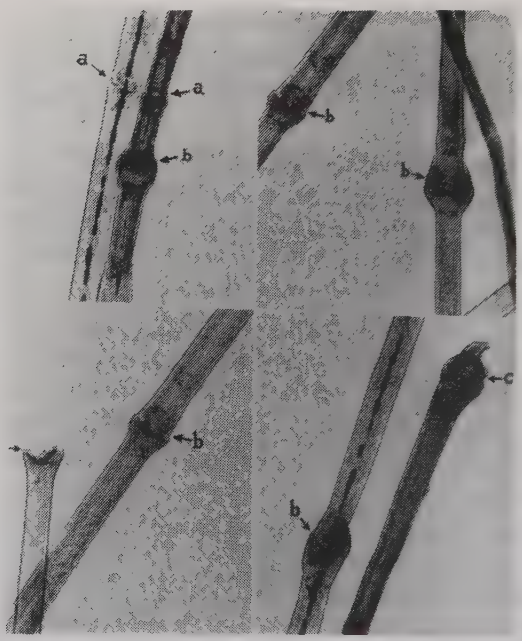


Abb.: 11 Bambushaar (Trichorrhexis nodosa)
(Netherton - 209)

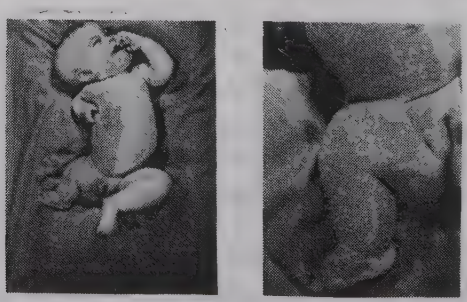


Abb.: 12 Unilaterale Ichthyosis (Shear - 270)

4. Embryonalwoche in Betracht gezogen.

Bei der Geburt zeigte das Kind auf der rechten Körperhälfte Hemiatrophie und eine gelbliche "Entfärbung", die nach 5 Tagen schuppig und erythematös wurde. Später bildeten sich große, weiße Schuppen und hellrote Hautareale. Das linke Nierenbecken war mißgebildet und es fand sich eine polyzystische Niere. EEC und Echoenzephalogramm zeigten pathologische Veränderungen. Es wurde eine ipsilaterale hirnschädigung angenommen. Shear (270) untersuchte 1971 die Patientin nach und fand heraus, daß Großmutter, Mutter und Tante an Psoriasis litten. Anhand zellkinetischer Untersuchungen versuchte sie den Nachweis zu führen, daß es sich bei der Hautveränderung des Kindes um eine Psoriasis handelt, die immer einem dominanten Erbgang folgt. Methotrexat, ein systemischer Folsäureantagonist, bewirkte eine bemerkenswerte Besserung.

Ein weiterer Fall von unilateraler Ichthyosis bei einem Negerkind beschrieb Tang. Bei der Geburt wurde eine rechtsseitige Amelie, Phokomelie, Ichthyosis und Alopezie festgestellt. Das Gesicht war ausgespart von der trockenen, schuppigen und krustigen Hautveränderung. Bei der Autopsie nach 2 Monaten fand man viele asymetrische, hypoplastische Organe auf der rechten Seite. Auch Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark zeigten diese Veränderung. Hydronephrose und Herzmißbildungen wurden diagnostiziert.

Frequente Superinfektionen mit Pseudomonas aeruginosa fand man bei einem anderen weiblichen Kleinkind,wie Lipsitz berichtete (174) mit unilateraler Ichthyosis. Nach 10 Monaten erwies sich eine Staphylokokken-Sepsis als letal, obwohl das Immunsystem normal schien. Bei der Obduktion fand man nur ein Koronarostium und nur einen dilatierten rechten Ventrikel sowie verkümmerte Hand- und Fußknochen.

Histologisch besaß die verdickte Hornschicht Bereiche mit entzündlichem Infiltrat. Ein Stratum granulosum war nicht vorhanden. Mäßige Akanthose, Ortho- und Hyperkeratose, nicht vorhandene Granularschicht und Infiltratwaren mit einer Ichthyosis congenita vereinbar.

Tab. 31: Unilaterale Ichthyosis mit ipsilateralen Mißbildungen (Zellweger, Üelinger)

Haut	unilaterale Ichthyosis congenita (ichthyosiforme Psoriasis diskutiert)
Erbgang	unbekannt, Neumutation mit dominantem Erbgang vermutet
Besonderheiten	weibliches Geschlecht (6:1) und rechte Seite bevorzugt (5:2), ZNS Hypoplasien, Skelettdysplasien, Herzfehler
Therapie	symptomatisch
Prognose	schlecht bis mäßig, je nach Ausprägungsgrad

3.3.22 Ichthyosiforme Dermatose mit Zwergwuchs und schwerer Immundefizienz (Netzelof)

Von 10 Fällen (Netzelof - 210, 1979) mit einer kongenitalen Immunschwäche und kongenitalem Zwergwuchs, wiesen fünf Fälle zusätzlich Hauterscheinungen auf (Gatti - 92, Crêt - 53, Feigin - 76). Die Hautveränderungen ähnelten dem Michelin-Männchen ("bonhomme Michelin") mit zusätzlichen Hautfalten und cutis laxe.

Gatti's an lymphopenischer Agammaglobulinämie erkranktes Geschwisterpaar verlor alle Kopfharre, Augenbrauen und Wimpern in den ersten Monaten (92). Außerdem wurde eine

Nageldystrophie diagnostiziert. Die ältere Schwester entwickelte im 2. Monat eine "ekzematoide" Rötung und 2 Monate später eine schuppige Erythrodermie. Die Hautbiopsie zeigte eine Keratose, mit gelegentlicher Furchung der Hornschicht. Die Granularschicht war stellenweise verdickt. Gefäßdilatation, mäßige Rundzelleninfiltrate und ödematöses Gewebe mit fragmentierten elastischen Fasern und eine unspezifische Elastinabnormität wurden beschrieben.

Der Autor schloß eine Achondroplasie aus. Er vermutete einen rezessiven Erbgang.

Crêt stellte zwei ähnliche Fälle vor (53).
Bei dem Geschwisterpaar diagnostizierte er einen chondrodysplastischen Zwergwuchs, Immundefizienz, Nebenniereninsuffizienz und eine cutis laxa.

Netzelof untersuchte bei seinem Patienten mit Zwergwuchs und Immundefizienz, die im Alter von 3 Jahren entstandene ichthyosiforme Dermatose, die durch Ödeme und Hautfalten auch diesem Säugling das Aussehen des "bonhomme Michelin" gaben. Diesen Hautbefund konnte er auch gegen eine "graft-versus-host"-Reaktion abgrenzen (210).

Der Fall von Feigin (76) zeigte, daß eine lymphopenische Agammaglobulinämie mit ektodermaler Dysplasie, Thymusdysplasie und ichthyosiformer Erythrodermie, ohne Skelettanomalien einhergehen kann. Schon bei der Geburt zeigte sich eine allgemeine Erythrodermie mit Blasenbildung an Gesicht, Händen und Füßen. Die Haut wurde als rauh, trocken und pergamentartig beschrieben.

Alopezie, das Fehlen von Augenbrauen und Wimpern und hypoplastische Zähne wurden festgestellt. Die Blasenbildung an der Haut ging zurück. Mit 5 Monaten verstarb das immungeschädigte Mädchen an einer Pneumonie (Pneumocystis carinii). Der Hautbefund bei der Obduktion ergab eine Epidermisatro-

phie, stark verringerte Hautanhangsorgane und leichte Entzündungserscheinungen im oberen Teil der Dermis. Feigin weist darauf hin, daß es sich hierbei um eine ichthyosiforme Erythrodermie mit Haarverlust und nicht um eine "Graft-versus-host"-Reaktion handelt. Er konstatiert einen ektrodermalen Defekt mit Thymusaplasie, allerdings ohne Skelettanomalie und nimmt einen autosomal-rezessiven Erbgang an.

Tab. 32: Ichthyosiforme Dermatose mit Zwergwuchs und schwerer Immundefizienz (Netzelof)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	unbekannt
Besonderheiten	Immundefizit, mikromeler Zwergwuchs
Therapie	Knochenmarkstransplantation
Prognose	schlecht

3.3.23 Ichthyosis congenita mit Atrophie, geistiger Retardierung, Zwergwuchs und Nierenerkrankung (Passwell)

1973 wurden drei betroffene Kinder mit blutsverwandten Eltern irakischer Herkunft (223) beschrieben, wobei die Hautbiopsien eine mäßige Hyperkeratose, eine atrophische Epidermis und einen erhöhten Melaninanteil in der Basalschicht zeigten. Eine Lymphozyten- und Histiozyteninfiltration der Dermis und degeneriertes Kollagen wurden beschrieben. Eine Palmoplantarkeratose war nur mäßig ausgeprägt. Die Aminoazidurie sowie die Glukosurie wurden auf pathologische Nierenveränderungen im proximalen Tubulustransportsystem zurückgeführt. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen und der Geburtsanamnese wurde eine Ichthyosis congenita mit rezessivem

Erbgang postuliert. Zwergwuchs und progressiv sich verstärkende neurologische Störungen wie Muskelschwäche, Spastizität, gesteigerte Reflexe und negatives Babinskizeichen sowie eine Oligophrenie können zu diesem Krankheitsbild gehören.

1975 veröffentlichte Passwell (224) Untersuchungen über drei Geschwister aus einer iranischen nicht-blutsverwandten Familie, die ähnliche Symptome aufwies. Die Hautbiopsien zeigten eine mäßige Hyperkeratose, verbreitete Granularschicht, geringgradige Akanthose in der Epidermis und ein perivaskuläres Infiltrat in der Dermis, was mit einer Ichthyosis congenita vereinbar ist. Das klinische Bild mit Befall der Beugen und die Geburtsanamnese stimmten damit überein. Eine Aminoazidurie wurde nicht gefunden, aber eine glomeruläre Filtrationsstörung konnte durch die verminderte Kreatininclearance und die erhöhten Kreatininwerte beobachtet werden. Alle drei besaßen einen IQ von 50 - 60. Eine Doppelniere sowie einen Doppelureter fand man bei einem intravenösen Pyelogramm.

Tab. 33: Ichthyosis congenita mit Atrophie, geistiger Retardierung, Zwergwuchs und Nierenerkrankung (Passwell)

Haut	Ichthyosis congenita
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	Oligophrenie, Nierenfunktionsstörungen, Zwergwuchs
Therapie	symptomatisch
Prognose	mäßig

3.4 ATYPISCHE ICHTHYOSISSYNDROME

Dieser Überbegriff umfaßt die hystrixartigen Ichthyosen, sowie die Sonderformen, wie z.B. die Ichthyosis linearis circumflexa (296).

3.4.1 HYSTRIXARTIGE ICHTHYOSEN

Der vom griechischen Wort für "Stachelschwein" abgeleitete Begriff für diese Ichthyosisgruppe, umfaßt mehrere, recht seltene, heterogene Krankheitsbilder (4). Ihr gemeinsames Merkmal sind die auffälligen, durch große Hornkegel gebildeten Hautbezirke (103).

Abzugrenzen ist die Ichthyosis hystrix-Gruppe von der Ichthyosis hystrix mitior bzw. der Ichthyosis vulgaris partim hystricoides (236).

Von einigen Autoren werden auch alle, mit Hornkegelmassen assoziierten Krankheitsbilder, die über das Bild einer Ichthyosis vulgaris hinausgingen, als monströs-dysplastische keratotische Naevi aufgefaßt (107).

3.4.1.1 Bullöse kongenitale ichthyosisforme Erythrodermie (Brocq)

Diese Krankheit aus der Gruppe der diffusen Verhornungsstörungen wurde schon 1902 von Brocq unter der Bezeichnung "Erythrodérmie ichthyosiforme congénitale" beschrieben, wobei man später die "formes sèches" abtrennte (42).

3.4.1.1.1 Synonyma

Erythrodermie congénitale ichthyosiforme bulleuse
(ou type bulleux)
E.c.i.b.

Erythrodermie congénitale ichthyosiforme
avec ou sans hyperépidermothrophie
avec ou sans bulles (Brocq)
Bullous congenital ichthyosiform erythroderma
Congenital keratosis with bullae
Erythrodermia ichthyosiformis cum eruptione pemphygoide
Erytkrokeratodermia ichthyosiformis cum hyperepidermotrophia et hyperkeratosis
Hyperkeratosis ichthyosiformis congenita
Hyperkeratose ichthyosiforme congénital (Darier)
Hystrixartige, ichthyosiforme Erythrodermie
Epidermolytic hyperkeratosis

3.4.1.1.2 Inzidenz

Die Häufigkeit dieser seltenen Verhornungsstörung konnte noch nicht genau bestimmt werden (103).

3.4.1.1.3 Ätiologie und Pathologenese

Dieses Syndrom wird durch ein autosomal-dominantes Gen mit variabler Expressivität bestimmt (Heimedinger (123). Beide Geschlechter sind gleich stark betroffen.

Zahlreiche Einzelfälle weisen aber auf die Möglichkeit einer Spontanmutation hin (24). In den untersuchten Familien mit an E.c.i.b. Erkrankten wurden hystrixartige Naevi vorgefunden, die histologisch, da sie eine granulöse Degeneration aufwiesen, als "formes frustes" des vollen Krankheitsbildes aufgefaßt wurden (294). Die erste genaue Untersuchung von 40 gesicherten Fällen von E.c.i.b. ergab 23 Spontanfälle und 17 familiär bedingte Fälle (302). Allerdings verbirgt sich hinter den "Spontanfällen" wegen einer lückenhaften oder fehlenden Untersuchung der Sippen eine hohe Dunkelziffer möglicherweise doch familiär bedingter Erkrankungen (144).

Pathognomonisches Kennzeichen und wichtigstes differentialdiagnostisches Kriterium ist die von Lapière (162, 163) als "granulöse Degeneration" und früher von Nikolski (42) als "Akanthokeratolyse" bezeichnete epidermale Veränderung. Schon früher (162, 164) war bei der histologischen Untersuchung eine granulöse Degeneration beschrieben worden, die durch Auflösung der Zellgrenzen, Schrumpfung der Zytoplasmaanteile in der Zelle bis zur Blasenbildung, sowie einer Kerndegeneration in der Granularschicht und der oberen Stachelzellschicht und durch einen erhöhten Anteil an basophilen Granula im Zellzytoplasma gekennzeichnet war (291). Die Malpighizellen unterhalb der Hornschicht lagerten irregulär geformte, basophile, kerato-hyalin-ähnliche Körner und trichohyalinähnliche, eosinophile Gebilde in ihr Zytoplasma ein. Überlagert wurde diese Schicht von einer verdickten, kegelartigen, hyperkeratotischen Schicht (3, 395).

Die granulöse Degeneration war bei den Erkrankten immer feststellbar und insbesondere bei den "formes frustes" sowie bei den der Ichthyosis congenita ähnlichen, blasenlosen Spätformen das wesentliche Kriterium zur Einordnung in diese Krankheitgruppe.

Bei Patienten mit E.c.i.b. fanden sich eine verstärkte mitotische Aktivität und eine erhöhte Zelltransitrate bei der Auswertung biometrischer Daten (90).

Tab. 34: Epidermale Transitzeiten (88)

Diagnose	Epid.Transitzeit (Tage)	(Frost 1973) Mitosen/cm Basalzellschicht	Mitosen-Oberfläche
I.v.	10 - 14	2,5	3,1
x-rez.I.	14 - 16	7,6	9,0
I.c.	4 - 5	24,8	30,7
E.c.i.b.	4	40,7	55,0
normal	12 - 14	7,7	8,7

Negative bakteriologische Untersuchungsergebnisse sowie Hautteste mit Staphylokokken- und Streptokokken-Immunogenen führten zur Verwerfung der schon von Darier verfochtenen These, die Blasenbildung werde durch bakterielle Infektionen hervorgerufen.

Die granulöse Degeneration stellte sich elektronenmikroskopisch als eine Überproduktion von Tonofilamenten mit Vermehrung der Ribosomen und Mitochondrien durch Tonofibrillenverklumpung, eine durch die Menge an Keratohyalin bedingte schollige Struktur und durch unvollständige Verhornung der Zellen im Stratum corneum dar.

Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen entdeckte man große Bezirke von perinukleärem endoplasmatischen Retikulum mit einer hohen Anzahl von Keratinosomen, Mitochondrien und Ribosomen (136)
Durch Verklumpung der Tonofilamente wurde die Verbindung zu den Desmosomen gestört, was zu der Akantholyse mit Blasenbildung führte.

Bei der Untersuchung von 2 Fällen mit einer lokalisierten Form einer E.c.i.b. (334) wurden in den Granularzellen elektronenmikroskopisch ähnliche Befunde gefunden. Es fanden sich aber auch noch andere Zeichen einer erhöhten epidermalen Proliferationsrate, sowie einer erhöhten Wanderungsgeschwindigkeit der Basalzellen auf dem Weg zur Hornschicht:

1. Das Verbleiben von Mitochondrien bis hoch in das Stratum granulosum
2. Melaningranula in Melanozytendendritenpartikeln in der gleichen Schicht
3. Das Vorhandensein von zweikernigen Zellen im Rete Malpighi und im Stratum granulosum

Keratinosomen gab es in großer Zahl und mit charakteristischer Struktur. Sie fanden sich vermutlich durch die erhöhte Proliferationsrate im Interzellularraum.

Fehlerhafte Tonofibrillensynthese wird als Hauptfaktor bei der Entwicklung der E.c.i.b. angesehen (326). In der Stachelzellschicht bilden die stark vermehrten Tonofilamente Klumpen und schalenartige, perinukleäre Verdickungen; diese Tonofilamente haben eine anomale Querstreifung mit einer Periodizität von 170 Å.

In Anlagerung an die Tonofibrillen bildet sich Keratohyalin, das sich auch schollenartig in großer Menge zeigt, was das lichtmikroskopische Äquivalent der groben Granula in der Zone der "granulären Degeneration" ist.

Die Hornschicht zeigt zum kleineren Teil eine Hornkomplexbildung, meist aber eine unvollständige bis völlig fehlende Hornbildung. Die Desmosomenstruktur sowie ihre Beziehung zu den Tonofibrillen ist in allen Hautschichten normal im Gegensatz zu den auch intraepidermalen, aber akantholytischen Blasenkrankheiten (Pemphigens vulgaris etc.), bei denen von einer Desintegration des Tonofilament-Desmosomenkomplexes berichtet wurde.

Histologisch gesehen, können einige Fälle von linearem, epidermalem Naevus verrucosus, von Naevus unius lateris sowie die Woernersche Palmoplantakeratose mit granulöser Degeneration und Tonofibrillenverklumpung als Untergruppe der E.c.i.b. aufgefaßt werden. Der Erbgang ist bei diesen Syndromen auch autosomal-dominant (43,160,279).

3.4.1.1.4 Klinik

Die betroffenen Kinder kommen im Gegensatz zur Ichthyosis congenita nicht als Kollodiumbaby zur Welt. Sie entwickeln ein Hautbild, das als das eines "verbrühten Kindes" bezeichnet wird (294). Die Haut löst sich in großen Fetzen ab und es bilden sich schubweise Blasen auf stark erythematösem Grund. Diese verhältnismäßig großen, instabilen Blasen treten besonders an mechanisch belasteten Stellen auf.

Die Blasenflüssigkeit erhält häufig bakterielle Erreger vom Typ der ß-hämolytischen Streptokokken und Staphylococcus aureus. Die Blasenschübe vermindern sich im Laufe der ersten Jahre, allerdings prägt die sich verstärkende hystrixartige Verhornung am Stamm, den Hüften und der Achselregion das Krankheitsbild. Palmoplantankeratosen, verstärktes Haar- und Nagelwachstum und eine bleibende Disposition zur Blasenbildung treten auch auf.

Bei einem knappen Viertel an E.c.i.b. Erkrankter gibt es auch im Erwachsenenalter ein schubweises Auftreten der Blasen. Im Erwachsenenalter ähnelt das klinische Bild dem der Ichthyosis congenita.

In einer neueren Untersuchung von Mali (182) fand man bei einem Patienten mit bullöser Erythrodermie eine stark erniedrigte -Mannosidase-Aktivität in der Epidermis. Ob der gestörte Stoffwechsel der Mannose-haltigen Glykoproteine für die Tonofibrillenverklumpung mit verantwortlich ist, läßt sich bisher noch nicht sicher sagen.

Der Kreis der Erkrankungen mit granulärer Degeneration mußte auch auf nicht erbliche Bilder ausgeweitet werden (3,231,130), wobei diese Formen als Phänokopien angesehen werden können (211).

Eine familiäre Palmoplantarkeratose (151) zeigte bei der histologischen Untersuchung der Hautbiopsien von 9 Patienten aus 3 Familien sowie dem Vergleich von zellkinetischen Daten, daß es sich hierbei um lokalisierte Erscheinungen einer E.c.i.b. handelte. Auch hier wurde ein autosomal-dominanter Erbgang aufgrund der Daten postuliert.

3.4.1.1.5 Differentialdiagnose

Ohne die notwendige histologische Untersuchung ist die Abgrenzung der bullösen Form der ichthyosiformen Erythrodermie von der Ichthyosis congenita schwierig oder gar unmöglich. Die bei der Ichthyosis congenita vorkommende Kollodiumhaut wurde jedoch bei der E.c.i.b. noch nie beobachtet.

Die Blasenbildung verläuft im Gegensatz zu den dystropnischen erblichen Epidermolysen ohne Narbenbildung und nie hämorrhagisch, mit immer negativem Nikolski-Phänomen.

Blasen können aber bei der E.c.i.b. trotz granulöser Degeneration fehlen, wohingegen sie bei der Ichthyosis congenita manchmal auftreten, allerdings nie mit einer granulären Degeneration.

Abzugrenzen bleibt noch die Erythrodermia atopica (Hill). Sie beginnt meist erst im zweiten Lebensmonat, vergesellschaftet mit starkem Pruritus mit kutanem Lymphknotenbefall und kann als Maximalform eines atopischen Ekzems gedeutet werden (233b).

Die Dermatitis exfoliativa neonatorum zeigt ein positives Nikolski-Phänomen, unbefallene Palmae und Plantae und keine Schuppenbildung (339).

3.4.1.1.6 Therapie

Es gibt bisher noch keine sichere, effektive Behandlung der kongenitalen bullösen Erythrodermie.

Die äußerliche Behandlung mit Vitamin A-Säure zeigte vereinzelt befriedigende Ergebnisse (87). Allerdings müssen bei Langzeitbehandlungen (303) höhere Dosierungen die verminderte Wirksamkeit ausgleichen. Es wurde in einem Achtmonatsversuch sowohl klinisch als auch licht- und elektronenmikroskopisch nachgewiesen, daß sich bei 0,05% - 0,1% Vitamin A-Säure Salben auf Alkoholpolyäthylenbasis als auch auf normaler Salbenbasis erstaunliche Besserungen des Erkrankungszustandes einstellten.
Prophylaktische Penicillingaben führten zu einer selteneren Blasenbildung. Auch Superinfektionen mit stinkendem Geruch wurde durch eine externe antimikrobielle Behandlung vorgebeugt.

Eine Studie von Blanchet-Bardon (28) weist aber nach Auswertung und Interpretation der histologischen Begleitbefunde einer Vitamin A-Säure-Behandlung darauf hin, daß der primäre Basisdefekt nicht beseitigt wird und daß es durch die erhöhte Zytolyse und verstärkte Ödembildung im Zytoplasma zu einem Wiederauftreten der Blasenbildung kommen kann.

3.4.1.1.7 Prognose

Die Lebenserwartung ist normalerweise nicht eingeschränkt, allerdings kann bei schwerstem epidermalem Defekt die Prognose beim Kleinkind infaust sein.
Assoziierte Defekte treten selten mit dem Krankheitsbild der E.c.i.b. auf.

3.4.1.2 Ichthyosis hystrix Typ Curth-Macklin

Dieses weitere Krankheitsbild wird in der Literatur unter den Begriff 'Ichthyosis hystrix' gestellt.

3.4.1.2.1 Klinik

Zwei Brüder wurden 1952 untersucht (55), die seit ihrer Geburt an einer Ichthyosis hystrix litten. Der eine besaß zusätzlich eine klinisch ausgeprägte Erythrodermie zu den ausgedehnten, dunklen keratotischen Herden, die sich auch auf Fußsohle und Handinnenflächen ausdehnten. Das Nagelwachstum war beschleunigt.

Andere Mitglieder der Familie hatten entweder auf Ellbogen, Knien oder Fußsohlen beschränkte Ichthyosis oder eine der Ichthyosis vulgaris ähnliche Verhornungsstörung.

Es wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit variabler, geschlechtsungebundener Expressivität von Ollendorff-Curth (214) angegeben.

3.4.1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Lichtmikroskopisch imponierten in der leicht verbreiterten Epidermis subkorneal eine 2 - 3lagige Granularschicht mit perinukleär ödematisierten, blasig aufgedunsenen Zellen. Eine vermutlich mit winzigen Keratohyalingranula besetzte periphere "Schale" kann erkennbar sein.

In der Basalschicht erkennt man eine erhöhte mitotische Aktivität. Eine monströse Hornkegelschicht lagert sich auf die sägezahnartige Epithelleiste. Eine Akantholyse und damit eine Blasenbildung fehlt.

Elektronenmikroskopisch lassen sich zwei verschiedene Störungen aufzeigen, die eine Eigenständigkeit dieses Krankheitsbildes begründen (11).
Die Tonofibrillenaggregation verläuft gestört, es kommt zu einer Entmischung der Bestandteile des Zellplasmas. Das wiederum führt zur Bildung von geschlossenen Tonofibrillenschalen um die Keratinozytenkerne und ein inneres tonofibrillenfreies Zytoplasma. Diese Schalen bleiben mit den Desmosomen in Kontakt.

Darüberhinaus zeigen die Keratinozyten eine erhöhte Mitoserate mit dem Resultat einer bis zu einem Drittel aus zweikernigen Zellen bestehenden Epidermis über der Basalzellschicht.

Mehrere Markeranalysen und Kopplungsstudien wurden durchgeführt und der autosomal-dominante Erbgang bestätigt (214). Weder zum X-Chromosom noch zu einem der geprüften autosomalen Marker (ABO-Locus, P, Ph, Duffy, Kidd, Crm, Haptoglobin, Ag und Phosphoglucomutase) bestand eine Koppelung.

3.4.1.2.3 Solitärfall (Pinkus und Nagao)

Ein Solitärfall wurde 1970 beschrieben (230), der ähnliche Charakteristika wie der Typ Curth-Macklin aufweist.

Es wird vermutet, daß es sich hierbei um den gleichen Gendefekt handelt. Die Familienamnanese des kinder- und geschwisterlosen 44jährigen New Yorkers bleibt leer. Ob eventuell eine Verwandtschaft zu den ebenfalls in New York lebenden Curth-Macklin-Patienten jemals aufgezeigt werden kann, bleibt offen.

Der von Pinkus doppelt benutzte Begriff biphasisch gilt einmal den seit dem dritten Monat bestehenden hystrix-

artigen Veränderungen an den vier Extremitäten, die erst beim 44jährigen in einem Schub auf den Rumpf übergriffen. Zum anderen deutet er die elektronenmikroskopischen Befunde auch als biphasisch, was Kritik (11) auslöste.

3.4.1.3 Ichthyosis hystrix Typ Bäfverstedt

Die Kombination von einer generalisierten Ektodermalfehlbildung mit monströser, follikulärer Hyperkeratose, Schwachsinn und Epilepsie wurde bei einem Solitärfall 1941 beschrieben (23).

Dieses eindrucksvolle Krankheitsbild wurde 1957 auf dem XI. Internationalen Dermatologenkongress in Stockholm (176) vorgestellt.

3.4.1.3.1 Klinik

Der 1941 19jährige zeigte bei der Geburt eine Erythrodermie, mit sechs Jahren kleine hystrixartige Veränderungen an Gesicht, Hals und Achselhöhle, die sich erst nach der Pubertät stark verschlimmerten.

Der Patient konnte durch seinen Schwachsinn (IQ 51 im Jahre 1940) keine Schule besuchen. Mit 22 Jahren manifestierte sich eine Epilepsie.

3.4.1.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Haut zeigt eine allgemeine Hyperkeratose mit Befall von Handteller und Sohlen. Follikuläre Keratome auf der Brust gingen kopfwärts in monströse horn- und stachelartige Gebilde über.

Die lichtmikroskopische Untersuchung erbrachte nur eine Hyperplasie mit leichter Papillomatose, darüberhinaus

eine starke Hyperkeratose und eine Parakeratose mit verschiedenem Ausprägungsgrad.

In einigen Bereichen zeigten sich degenerative, zelluläre Veränderungen, die Bäfverstedt an eine Dyskeratosis follicularis (Darier) erinnerte. Eine Moniliasis konnte ausgeschlossen werden (175). Gewebeuntersuchungen ließen eine stark verschmälerte Granularschicht erkennen.
Chromosomenuntersuchungen ergaben einen unauffälligen Karyotyp.

3.4.1.3.3 Therapie und Prognose

Die Keratome zeigten sich nach Elektrokauterisierung und Curettage als therapieresistent.

Eine hochdosierte Langzeitbehandlung mit 200.000–300.000 i.U./die Vitamin A ergab nach 7 Jahren ein fast völliges Abheilen der Hornschicht auf ein physiologisches Maß ohne die Nebenwirkungen einer Hypervitaminose (175).

3.4.1.4 Ichthyosis hystrix Typ Lambert (Stachelschweinmensch)

Diese in der englischen Familie Lambert bereits im 18. Jahrhundert aufgetretenen Fälle mit monströser Keratose (187), gelten in der Genetik und Dermatologie als klassisch. 1732 veröffentlichte John Machin die erste Beschreibung (226). Die Familie konnte über 5 Generationen verfolgt werden.

Bei den frühen Darstellungen war auffallend, daß das gesamte Integument (auch Gelenkbeugen), befallen war, mit Ausnahme von Gesicht, Fußsohlen, Handflächen und Genitalien. Da in 6 Generationen nur Männer befallen waren, nahm man lange Zeit an, daß es sich um einen Y-holandrischen Erbgang handeln mußte (313). Erst durch genaue

Stammbaumuntersuchungen von Penrose und Stern 1958 konnte nachgewiesen werden, daß es sich bei dieser Sippe um einen autosomal-dominanten Erbgang handelte (226).
Blasen wurden nicht erwähnt, aber die klinische Nähe zur E.c.i.b. läßt sich nicht leugnen.

1933 hatte Cockayne (47) keine Kenntnis von der Veröffentlichung von Ascanius (16), der schon im Jahre 1756 Krankheitsfälle weiblichen Geschlechtes beschrieb und übernahm so die These des Y-holandrischen Erbganges.

Bisher wurde nur ein weiterer Fall von Ichthyosis hystrix, Typ Lambert, mitgeteilt (45a).
Die ersten ichthyosiformen Hautveränderungen wurden von den gesunden Eltern einen Monat nach der Geburt des Propositus bemerkt. Die dichtgepackten, schwarzbraunen Schuppen breiteten sich bis zu seinem 20. Lebensjahr allmählich über den ganzen Körper aus, sparten aber Gesicht, Fußsohlen, Handteller und Genitalien aus.
Mit 36 Jahren wurden Plattenepithelkarzinome im Bereich der ersten ichthyosiformen Hautveränderungen festgestellt.

Histologisch zeigten die ichthyosiformen Hautareale extreme Hyperkeratose der Hornschicht in zwiebelschalenartiger Anordnung, eine Desorganisation der Granularschicht und Vakuolisierung der Zellen in einigen Bereichen der Malpighi-Schicht. Chromosomenanalyse erbrachte keinen pathologischen Karyotyp. Leider wurde eine elektronenmikroskopische Untersuchung nicht durchgeführt.

3.4.1.5 Ichthyosis hystrix Typ Reydt

Dieser eigenständige Fall wurde analog den Hämoglobinmutanten nach dem Heimatort des Patienten genannt, wie Gülzow berichtete (112).

Es handelte sich hierbei um einen 17jährigen Patienten (292), der seit der Geburt hautkrank war. Hystrixartige Hyperkeratosen entwickelten sich im 1. Lebensjahr, vor allem im Gesicht, an den Ohren und den Extremitäten. Bis zum 8. Lebensjahr trat im Sommer eine Besserung des Hautbefundes ein.

An den genannten Stellen imponierten stachelartige und pflastersteinähnliche, braun bis schwärzliche ca. 5 mm lange Hornbildungen. Auch an Armbeugen, an Kopfhaut, Brust und Rücken war die Verhornungsstörung ausgebildet. Eine ausgeprägte Palmoplantarkeratose war vorhanden. Die blonden, sehr feinen Haare zeigten ein dystrophisches Haarmuster.
Die äußeren Gehörgänge, die im Aufbau der übrigen Haut entsprachen, waren auch mit einer Hornschicht bedeckt, die eine Selbstreinigung unmöglich machten. Daher verlegte Cerumen zusätzlich die Gehörgänge. Ein Abstrich erbrachte den Nachweis der Pilzbesiedelung mit Geotrichum candidum. Die Höruntersuchung ergab eine an Taubheit grenzende Innenohrschwerhörigkeit.
Sonstige Befunde sowie Laborwerte waren unauffällig.

Histologisch fand man eine sägezahnartige Papillomatose der Epidermis mit Hyperkeratose. In der Hornschicht fanden sich säulenförmige parakeratotische Kernreste. Die Granularschicht war ein- bis zweireihig. In der Stachelzellschicht kamen ballonartig aufgetriebene Zellen mit hellem Zytoplasma und pyknotischen Kernen vor.

Die Schweißdrüsen waren erhalten, Haarfollikel und Talgdrüsen atrophisch.

Ultrastrukturell fiel auf, daß es von der Stachelzellschicht an keine weitere Zunahme der Tonofibrillen gab. Im Bereich der großen Hornstachel zeigte sich eine Granularschicht mit großen, aufgeblähten Zellen, mit zentralem

Zellkern, organellenreichem Zytoplasma, normalem oder globulärem Keratohyalin und einer geringen Anzahl von feinen, dünnen Tonofilamenten mit vereinzelten Glykogenablagerungen. In dieser Schicht fand die Synthese vieler membranbegrenzter Mukusgranula statt, die ihren Inhalt an die Interzellularräume abgaben. Die Keratinozyten waren ungeordnet dyskeratotisch oder fast leer. Sie waren durch die Interzellularsubstanz und die Desmosomendisken miteinander verbunden. Die Basalschichten waren unauffällig und zeigten keine erhöhte Mitoseaktivität. Es fanden sich keine zweikernigen Zellen. Die auffällige Synthese von Mukusgranula wurde histochemisch untersucht. Bisher konnte diese Substanz nur bei Fröschen nachgewiesen werden.

Orale Vitamin A-Langzeittherapie brachte großflächige Ablösung der Hornmassen und eine weitgehende Besserung des Hautbefundes. Die Autoren waren wegen der ungewöhnlichen Kombination von Ichthyosis hystrix und Innenohrtaubheit und ultrastrukturell nachgewiesener Produktion von ungewöhnlichen Mukusgranula der Ansicht, es müßte sich hierbei um ein neues dermato-otologisches Syndrom handeln (112).

Tab. 35: Differentialdiagnose der Ichthyosis hystrix-Gruppe

	Haut		Erbgang	Besonderheiten		Therapie	Prognose
	Verhornungsstörung	Blasenbildung		limi	elmi		(quo ad vitam)
E.c.i.b. (Brocq)	hystrixartig	schubweise	autosomal-dominant	Dégénerence Granulause (Lapière) Akanthokeratotische Verhornungsstörung	Tonofibrillendefect mit Verklumpung und perinukleären Schüben Gestörter Desmosomen Tenofibrillenkomplex	symptomatisch	gut
Ichthyosis hystrix gravior Typ Curth-Macklin	hystrixartige Verhornungsstörung mit Befall von Handtellern und Sohlen	--	autosomal-dominant	Granularzellen mit perinukleären Ödem und Schalenbildung zweikernige Zellen	Ausgeprägte Trennung von Zytoplasmakomponenten perinukleäre Tonofillamentschalen zweikernige Keratinocyten Atypische ortho- sowie parakeratose	symptomatisch	gut
Ichthyosis hystrix gravior Typ Lambert (Carpetalis)	ohne Befall	--	autosomal-dominant	Carpetalis	--	unbekannt	mäßig
Ichthyosis hystrix gravior Typ Maleformatio ectodermalis generalisata (Bäfverstedt)	hystrixartige follikuläre Verhornungsstörung	--	nicht eruierbar (Solitärfall)	Verbreiterte Granularschicht Akanthose dyskeratotische zelluläre Degeneration kommt vor	--	Hochdosierte Vitamin A-Therapie	gut
Ichthyosis hystrix gravior Typ Reydt	hystrixartige Verhornungsstörung mit Befall von Handtellern und Fußsohlen	--	nicht eruierbar (Solitärfall)	Hyperkeratose mit Pilzrasen 5 mm Hornkegel Gesicht und Extremitäten	Dyskeratotische Hornzellen Wenige Tonofilamente Synthese von Mukusgranula		mäßig

3.4.2 SONDERFORMEN DER ATYPISCHEN ICHTHYOSIS-SYNDROME

3.4.2.1 Ichthyosis linearis circumflexa (Rille-Comèl)

3.4.2.1.1 Synonyma

Comèl-Syndrom
Rille-Comèl-Syndrom
Rille-Comèl-Krankheit
Erythroderma ichthyosiforme systemisatum congenitale circinäre Dermatose
Dyskeratosis ichthyosiformis congenita migricans
Génodermatosa critemato-scuamoasa circinata variabilia
Génodermatose à érythèmes circinés variables
Keratosis rubra figurata Rille
Dyskeratosis congenita migrans
Erythrokeratodermie Typ Rille-Comèl

3.4.2.1.2 Inzidenz

Die sehr seltene Ichthyosis linearis circumflexa (ILC) wurde zuerst von dem Italiener Comèl im Jahre 1948 als eine eigenständige Entität innerhalb der Ichthyosen beschrieben (48). Bisher wurden ca. 60 Fälle in der Literatur beschrieben.
Dieses Krankheitsbild wird nicht nur den atypischen Ichthyosen, sondern auch der Ichthyosis congenita-Gruppe sowie auch den Erythrokeratodermien zugeordnet (323,264b, 290).

3.4.2.1.3 Ätiologie, Pathogenese und Klinik

Cômel beschrieb eine 23jährige Patientin, bei der seit ihren ersten Lebensjahren Hautveränderungen bekannt waren (48). Erst nach der Pubertät wurden die Hautsymptome ausgeprägter. Die Hauterscheinungen fanden sich vornehmlich am Rücken, am Abdomen, sowie an den Streck-

und Beugeseiten der Extremitäten. Das Gesicht blieb ausgespart. Comèl beschrieb diese befallenen Stellen als eigenartige serpiginöse und polyzyklische lineare Erhebungen, die über das normale Hautniveau gingen Im Zentrum des Lokalbefundes zeigten sich zwei kräftige, parallel verlaufende hyperkeratotische Kanten, mit einem leicht verhornten Zwischenstück. Die linearen Wülste nahmen zum Rande zu polyzyklische Gestalt an. Die Laboruntersuchungen brachten keine auffallenden Ergebnisse.

Die lichtmikroskopische Untersuchung ergab folgendes Bild: Das Rete Malpighi der Epidermis war im Bereich der linearen Aufwölbungen stark hypertrophisch mit stark ausgeprägter Papillomatose.
Die Zahl der interpapillären Zapfen war stark vermehrt. Das Stratum corneum bestand aus mehreren kernlosen, verdickten Hornschichten. Es war eng mit den unteren Epidermislagen verbunden, nur am Rande bei den wulstartigen Erhebungen hob es sich ab und ragte als Falte über das normale Hautniveau. In der Cutis waren die kleineren Gefäße erweitert. Man fand hier um diese Gefäße Infiltrate aus Lymphocyten, Fibroblasten und wenigen Mastzellen.

Comèl bezeichnete dieses Krankheitsbild als Ichthyosis linearis circumflexa (91), die er wegen ihrer klinischen Erscheinung in die Nähe der Ichthyosis vera rückte.

Rille beschrieb schon 1922 einen ähnlichen Fall (251a).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Zina (349) wiesen auf homogene, runde Körper im Zytoplasma der Stachelzellen hin, die für die ILC charakteristisch sind. Horn- und Granularschicht fehlte und waren durch parakeratotische Zellen mit kondensiertem Zytoplasma ersetzt (85).

Zusammenfassend sind neben den mitigierenden, ichthyosiformen Hautveränderungen, die meist konnatal oder in den ersten Lebenstagen auftreten, folgende Merkmale mit der ILC beschrieben worden (264b): Gesichtserythem, perianovulväres Erythem, Lichenifikation der großen Flexuren, Haar- und Nagelveränderungen, selten subkorneale Bläschenbildung (62), palmoplantare Hyperhidrose sowie eine ebenso seltene genito-anale Papillomatose.

Tab. 36 : Ichthyosis linearis circumflexa (Rille-Comèl)

Haut	Ichthyosiforme, migrierende Hautveränderungen am Rumpf und den Extremitäten
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Haarveränderungen, Gesichtserythem
Prognose	mäßig, Besserung im Sommer
Therapie	sehr therapieresistent Kortikosteroide und Antikonzeptiva in Erprobung

3.4.2.1.4 Zusammenhang zwischen Ichthyosis linearis circumflexa und Netherton-Syndrom

Im Jahre 1958 wurde eine besondere Haaranomalie, nämlich das Bambushaar (Trichorrhexis invaginata) bei Patienten beschrieben, die angeblich an der trockenen Form einer ichthyosiformen Erythrodermie litten (188).

Neuere Veröffentlichungen berichteten aber nunmehr über die allgemeine Assoziation von Trichorrhexis invaginata mit Hautveränderungen, die der ILC zugeordnet werden können (6). Erst 1958 gelang es Netherton (209), als erster auf die Symptomtrias von Haaranomalien, ichthyosiformen Haut-

veränderungen und atopischer Diathese näher einzugehen (128). Er prägte auch den Begriff des Bambushaares, da er lichtmikroskopisch bei den untersuchten Haaren kleine Verdickungen feststellte, die an ein Bambusrohr erinnerten. Sein Patient hatte seit Geburt generalisierte Hautveränderungen, die seines Erachtens dem Bild der Ichthyosis congenita glichen.

1974 untersuchten Mevorah und Mitarbeiter (194) die bis dahin veröffentlichten Fälle, insgesamt 61. Schwierigkeiten ergaben sich aus der Tatsache, daß mehrere frühere Veröffentlichungen im Lichte neuerer Untersuchungen modifiziert werden mußten.

Das Auftreten von Trichorrhexis invaginata bei der ILC wurde statistisch erfaßt (195):

Tab. 37: Inzidenz von Trichorrhexis invaginata bei Ichthyosis linearis circumflexa (56 Fälle):

ILC	mit Trichorrhexis invaginata	44 %
	mit anderen Haarveränderungen wie Pili torti oder Trichorrhexis nodosa-ähnlichen Veränderungen	7 %
	mit anderen Haarveränderungen (ohne mikroskopischen Befund)	5 %
	ohne Haarveränderungen (mikroskopische Untersuchung nur in 7 Fällen erwähnt	28 %
	mit unbekanntem Haarstatus	14 %

Weiter wurde Trichorrhexis invaginata dreimal mit kongenitaler ichthyosiformer Erythrodermie vom trockenen Typ, je einmal mit X-chromosomaler Ichthyosis und mit Ichthyosis vulgaris beschrieben (195).

Bei den drei Fällen von kongenitaler ichthyosiformer Erythrodermie handelte es sich womöglich um die Erythrodermiephase der ILC, die gewöhnlich in den ersten Lebensjahren durchlaufen wird (135b).
Die statistische Auswertung der bisher veröffentlichten Fälle führten Mevorah zu dem Schluß, auf die enge Verwandtschaft von ILC und Trichorrhexis invaginata hinzuweisen. Sie betrachten ILC mit Trichorrhexis invaginata und ILC ohne Trichorrhexis invaginata als eine Variante des gleichen Krankheitsprozesses.

3.4.2.2 Netherton-Syndrom

Im Jahre 1958 veröffentlichte Netherton den Fall einer 4jährigen, die er 1949 zum ersten Mal untersucht hatte (209).
Sie wurde wegen offensichtlichem Minderwuchs und mangelndem Haarwuchses in die Klinik gebracht. Bei der Anamnese stellte sich heraus, daß das Mädchen seit ihrer Geburt an starken Hautveränderungen litt. Zunächst war das gesamte Integument extrem rot und es entwickelte sich nach den ersten Lebenswochen eine exfoliative Dermatitis begleitet von fauligem Geruch. Die Erythrodermie verschwand schrittweise und es blieb eine über Rumpf und Extremitäten verteilte, schuppige, papelartige Eruption. Über die Sommermonate kam es immer zu einer unvollständigen Remission. Die Patientin hatte seit frühester Kindheit häufige Infektionen im oberen Atmungstrakt. Heufieber, Asthma oder Ekzeme kamen in der Familienanamnese nicht vor. Zwei Geschwister der Erkrankten entwickelten sich normal.

Das Mädchen war unterernährt. Ihre Haut zeigte an Stirn und Nacken rötliche schuppige Areale einer Dermatitis. Über den ganzen Rumpf und die Extremitäten verteilten sich umschriebene Bezirke mit subakuter erythematöser Dermatitis, daneben diskrete rötliche follikuläre Papeln mit zuweilen hyperkeratotischen Auflagen.
Anfallsartig zeigte sich ein in der Nacht besonders schlimmer Pruritus. Die Wimpern, Augenbrauen und die Kopfhaare waren trocken, brüchig und glanzlos. Die Haarlänge betrug nie mehr als 3 - 4 Zentimeter. Bei der histologischen Untersuchung der Kopfhaare fanden sich eigenartige Knoten und Schwellungen im Haarschaft. Sie waren verantwortlich für die Brüchigkeit und das verminderte Wachstum des Haares. Wimpern und Achselhaare zeigten diese Erscheinungen weniger ausgeprägt. Die feingewebliche Untersuchung eines erythematösen Hautstücks vom Rücken der kleinen Patientin erbrachte, abgesehen von kleinen parakeratotischen Bezirken und leichten perivaskulären Infiltraten im oberen Corium, keine auffälligen Befunde. Die vielgestaltigen Veränderungen an den Kopfhaaren gehörten zu den interessanten Ergebnissen. Sie variierten von einer leichten Achsendrehung des Haarschaftes bis zu knotigen Verdickungen, die dem Haar das Aussehen eines Bambusrohres gaben (284). 1956 wurde das Kind von Netherton nachuntersucht, ohne daß der Zustand sich in einer Richtung verändert hätte.

Erste Anzeichen einer Haarveränderung sah er lichtmikroskopisch in einer schmalen Einziehung am Cortex des Haares, die eine leichte Rinne um den Haarschaft bildete. Diese Veränderungen waren unregelmäßig über die gesamte Haarlänge verteilt. Wenn die Abnormität fortschritt, verbreitete sich die Rinne und am proximalen Ende des Haarschaftes bildete sich eine Konkavität, in die das vergrößerte, distale Ende des Haarschaftes genau passte. So kam es zu einer knotigen Schwellung, die morphologisch einem Pseudogelenk ähnelte. Eine granuläre Degeneration fand sich als Häufung

von schwarzen Körnchen am Haarschaft, insbesondere im Haarwurzelbereich und an den Konkavitäten der knotigen Schaftveränderung. Komplette Haarbrüche verliefen durch die Knoten, wobei ein Großteil der granulären Substanz im konkaven Teil des proximalen Endes bleibt. Die trokkene, schuppige Haut der Patientin und die erythematöse Dermatitis seit der Geburt führten Netherton zu dem Schluß, daß er dieses Krankheitsbild dem trockenen Typ der kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie zuordnen könne. Die fragilitas crinium und die Hautveränderungen wurden als Hauptbestandteile eines vererbten ektodermalen Defektes angesehen.

1961 wurde Netherton's Patientin nachuntersucht. Die ichthyosiforme Erythrodermie war nur noch leicht ausgeprägt. mit 15 Jahren wuchs ihr Haar zu normaler Länge, die Brüchigkeit des Haares bestand nicht mehr. Durch Katzenhaare und Hausstaub ausgelöst, erlitt sie erstmals als 11jährige einen Asthmaanfall.

Intradermale Standardteste mit Tierhaaren, Hausstaub und Nahrungsmitteln ergaben häufig positive Reaktionen. Nach dem Genuß von Nüssen traten Urtikaria auf. Untersuchungen des Urins durch Papierchromatographie ergaben keine pathologischen Veränderungen bei den Aminosäuren.

Der zweite Fall wurde 1961 von Marshall und Brede (188) veröffentlicht. Es handelte sich um eine 4jährige mit einer kongenitalen, ichthyosiformen Erythrodermie, vergesellschaftet mit Bambushaaren sowie Pili torti und schwarzer Piedra. Bei späteren Untersuchungen fanden die Autoren eine allergische Disposition. Vermutlich nach dem Genuß von Nüssen traten Urticaria auf.

Wilkinson u.a. (335b) beschrieben 1964 den Fall einer 3 1/2jährigen, die seit der Geburt an Hautveränderungen

wie starke, generalisierte Rötung und Schuppung litt. Verminderter Haarwuchs veranlaßte die Eltern ihr Kind in der Klinik vorzustellen. Die kleine Patientin hatte gelegentlich Infektionen im oberen Respirationstrakt, schwere Anfälle von angioneuotischen Ödemen und Urticariabildung nach dem Genuß von frischen Nüssen.

Ihr Vater litt seit seiner Jugend an einer atopischen Dermatitis und an nummulären Handekzemen. Beide Eltern waren Kousinen dritten Grades. Abgesehen von den Haut- und Haarveränderungen besaß das Kind keine anderen pathologischen Veränderungen. Urinanalysen und Blutwerte blieben im Normbereich, eine Hypogammaglobulinämie persistierte über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren. Ebenso blieben die Aminosäuren im Urin stark erhöht. Die lichtmikroskopisch auffälligen Veränderungen am Haarschaft glichen denen von Netherton beschriebenen Bambushaaren.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen liegen von Thorne vor (311). Sie waren allerdings unspezifisch und deuteten bei einem Patienten auf eine ILC hin, beim anderen auf eine generalisierte ichthyosiforme Eruption hin.

Ätiologisch wird das Netherton-Syndrom unbestritten als Genodermatose aufgefaßt (58), vermutlich determiniert durch ein autosomal-rezessives Gen mit variabler Expressivität (143). Sie manifestiert sich bereits frühzeitig (95). Die frühere Annahme, daß es sich um eine geschlechtsgebundene Anomalie mit alleinigem Befall des weiblichen Geschlechts handelt, wurde in den letzten Jahren durch die Veröffentlichung von mehreren erkrankten Knaben (232, 218) als nicht haltbar erkannt.

Tab. 38 : Netherton-Syndrom

Haut	ILC
Erbgang	autosomal-rezessiv vermutet
Besonderheiten	Atopie, Bambushaare
Therapie	nur symptomatisch
Prognose	gut

3.4.2.3 Chondrodysplasia-punctata-Syndrome

Bisher sind drei Syndrome der Chondrodysplasia punctata mit unterschiedlichem Erbgang gefunden worden.

1. der autosomal-dominante Conradi-Hünermann Typ
2. der autosomal-rezessive rhizomele Typ und
3. der X-chromosomal-dominante Typ

ad 1.)
Conradi beschrieb 1914 (49b) als erster den autosomal-dominanten Untertyp dieses Krankheitsbildes.
Hünermann veröffentlichte 1931 (135a) eine erste Zusammenfassung der bisherigen Fälle.

3.4.2.3.1 Autosomal-dominanter Typ Conradi-Hünermann

3.4.2.3.1.1 Synonyma

Es existieren zahlreiche Synonyma dieses Syndroms.
Im deutschen Schriftgut:

- Syndrome der Chondrodysplasia calcificans congenita
- Conradi-Syndrom

- Hünermann-Syndrom
- Chondrodystrophia calcarea
- Chondrodystrophia punctata
- Chondrodystrophia calcificans (Hünermann, Raap)
- Chondrodystrophia calcificans congenita
- Dysplasia epiphysealis punctata
- Dysplasia epiphysealis multiplex congenita
- Chondrodysplasia punctata, Typ Conradi-Hünermann;

im englischen Schriftgut:

- stippled epiphyses
- Conradi disease
- chondrodysplasia punctata
- chondrodysplasia punctata, Conradi's type
- koala bear syndrome

im französischen Schriftgut:

- maladie des épiphyses ponctuées
- calcinose foetale épiphysaire chondrodystrophicante

3.4.2.3.1.2 Inzidenz

Die Frequenz beträgt 1:500 000 (84). 1971 wurden 144 Fälle publiziert.
Bei dieser sehr seltenen Erkrankung variiert die Expressivität sehr stark (114). Viele Fälle stellen Neumutationen dar.

3.4.2.3.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die punktförmigen Verkalkungen im Knorpelgewebe werden auch bei mehreren anderen erblichen und nicht erblichen Erkrankungen vorgefunden. Pathognomonisch bei diesem Syndrom ist der Röntgenbefund: die punktförmigen Kalzifizierungen der Epiphysen der Wirbelsäule und der

flachen und runden Knochen. Auch Larynx und die Ringe der Trachea können diese Knorpelbildungsstörung aufweisen.

Bei feingeweblichen Untersuchungen (288) fand man Bereiche im Epiphysenknochen wie auch im periartikulären Gewebe, mit "mukoider Degeneration", Verkalkung und Zystenbildung. Enchondrale Knochensubstanz zeigte keine oder nur geringe pathologische Veränderung.

In der Knorpelwucherungszone fand man verkümmerte Knorpelzellwucherungen mit normaler, plumper und verkürzter Säulenbildung nebeneinander und Periosteinwucherungen. Markkanälchen waren im Knorpel quantitativ vermehrt.

3.4.2.3.1.4 Klinik

Nach dem ersten Lebensjahr kommt es häufig zu einer Skoliose. Die Wirbelkörper sind meist verformt. Die Epiphysen zeigen dysplastische Veränderungen (193). Die eigenartige Physiognomie der erkrankten Säuglinge wurde als "mongoloid" beschrieben. Das Gesicht wirkt durch die Hypoplasie der Kieferknochen flach, die Stirn vorstehend, die Augen hypertelorisch. Der Nasenrücken ist eingedrückt (Sattelnase). Die Haut wurde als schuppig, trocken und atrophisch beschrieben. Die ichthyosiformen Hautveränderungen wurden auch als "follikuläre Atrophodermie" bezeichnet. Die Kopfhaut zeigt Bezirke mit Haarfollikelatrophien und Alopezieareale. Dermatologische Befunde werden in knapp einem Drittel der Fälle erwähnt.

Gelenkkontrakturen, Fußdeformationen und Katarakte treten verhältnismäßig häufig auf. Die Körpergröße ist unterdurchschnittlich, der Kopfumfang normal.

Bei zwei Fällen wurde auch eine beidseitige Opticusatrophie beschrieben (5), wobei der Autor darauf hin-

wies, daß bei bisher veröffentlichten Fällen die Katarakte meist unbehandelt blieben und eine Fundusuntersuchung nicht erfolgte.

Spranger (282) unterteilt die Conradi-Hünermann-Fälle in drei Untergruppen:

Die erste Gruppe stirbt in den ersten Monaten. Die Kinder zeigen Untergewicht und geringe Körpergröße. In 5 von 8 Fällen wurde ein Hydrops sowie Skelettveränderungen unterschiedlicher Ausprägung festgestellt.

Die Prognose der zweiten Untergruppe ist gut. Die ersten Monate werden von dem überwiegenden Teil der Kinder überlebt.
Diese Gruppe besitzt gelegentlich Katarakte und Hautveränderungen.
Ob sich diese Gruppe nach dem Herauslösen der X-gekoppelten dominanten Chondrodystrophia punctata als eigenständige Entität halten läßt, ist noch nicht abzusehen (119).

Die dritte Gruppe zeigt geringe, regressive symmetrische Epiphysenveränderungen, nur sehr gering ausgeprägten Minderwuchs und weder Katarakte noch Hautveränderungen.

3.4.2.3.1.5 Therapie und Prognose

Eine Therapie ist bisher nicht möglich.

Schilddrüsenextrakte und ACTH-Gaben wurden versucht, ohne jedoch auf den Krankheitsverlauf Einfluß nehmen zu können.

Die Prognose ist ungünstig.

Tab. 39: Autosomal-dominanter Typ des Chondrodysplasia punctata-Syndroms (Conradi-Hünermann)

Haut	atypische Ichthyosis (in ca. 30% der Fälle)
Erbgang	autosomal-dominant
Besonderheiten	Katarakte, asymmetrische Kalzifizierungen, Skelettdysplasien
Therapie	symptomatisch
Prognose	gut bis mäßig (je nach Expressivität)

3.4.2.3.2 Rhizomeler Typ der Chondrodysplasia punctata

Der sehr selten auftretende rhizomele Typ der Chondrodystrophia punctata folgt wahrscheinlich einem autosomal-rezessiven Erbgang. Blutsverwandtschaft der Eltern und zahlreiche miterkrankte Geschwister wurden festgestellt (282).

3.4.2.3.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Im Lichtmikroskop zeigte sich ein ähnlicher Befund wie bei der Conradi-Hünermann-Form:
Degeneration des Epiphysenknorpels mit teilweiser Resorption, Vaskularisierung, Verkalkungsherde und Bezirke beginnender Ossifizierung, Knorpelreifungsstörungen, Fehlen der Säulenausrichtung, mukoide Degeneration mit Zystenbildung, Knorpeleinwachsungen in die Metaphysen des Knochenkörpers bilden das unruhige Bild einer fehlerhaften Knochenbildung. Der Gelenkzwischenraum ist mit Bindegewebe gefüllt.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten viele degenerierte Chondrozyten in der Wachstumszone, die oft osmiophile Ablagerungen und Vakuolen besaßen. Das endoplasmatische Retikulum war stark ausgeweitet und mit einer flockigen Substanz gefüllt.

Die enchondrale Knochenbildung ist verlangsamt und verläuft pathologisch.

3.4.2.3.2.2 Klinik

Hauptmerkmal dieser Unterform ist eine stark ausgeprägte, symmetrische Verkürzung der Oberschenkelknochen und/oder der Oberarmknochen, Mikrocephalie, Katarakte in 3 - 4 Fällen und psychomotorische Retardierung.
Die Prognose ist schlecht, innerhalb der ersten 12 Lebensmonate stirbt die überwiegende Zahl der Betroffenen an Infektionen. Vereinzelt wurde eine längere Lebensdauer beschrieben, wie der Fall 3 von Gilbert (99), der erst mit 7 Jahren verstarb.

Sattelnase, angedeutete mongoloide Lidspalte, Hypertelorismus, Anteversion der Nasenflügel, vorstehende Oberlippe und aufgeblähte Wangen geben den Erkrankten ihr eigentümliches Aussehen. Gelenkkontrakturen in über der Hälfte der Fälle und in einem Viertel der Fälle eine verdickte, trockene, schuppige Haut mit ichthyosiformer Rötung kommen vor. In Einzelfällen wurden auch Klumpfüße, Gaumenspalten, angeborene Herzfehler, Opticusatrophien und Facialisparese beschrieben.

Röntgenologisch ist die rhizomele Form der Chondrodystrophia punctata im Kleinkindalter verhältnismäßig leicht zu bestimmen. Die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen von Neugeborenen, die punktförmige Verkalkungen des nicht-verknöcherten Gewebes im Röntgenbefund aufweisen, gelingt anhand zweier Kriterien:

1. persistierende kranzförmige Spalten in den meisten Wirbelkörpern, die normalerweise im 4. Fetalmonat verschmolzen und
2. beidseitige Verkürzung der Oberarmknochen, weniger stark ausgeprägt auch der Oberschenkelknochen

Die punktförmige Verkalkung muß nicht immer vorhanden sein. Eine ophtalmologische Untersuchung ist empfehlenswert, da Katarakte sehr häufig festgestellt werden konnten.

Der Hirnbefund entspricht mit der Reifungsstörung der Neuronenzellen sowie deren verminderter Anzahl dem klinischen Befund der Mikrozephalie, der psychomotorischen Retardierung und den spastischen Störungen bei den älteren erkrankten Kindern (282).
Im Gegensatz zur Conradi-Hünermann-Form ist der Kopfumfang vermindert und das Wachstum verlangsamt.

3.4.2.3.2.3 Phänokopie des Syndroms durch Medikamente

Das Bild einer Chondrodysplasia punctata vom Typ Conradi-Hünermann wird phänokopiert von einer Erkrankung, die nach Antikoagulantiengabe in der Schwangerschaft auftritt (225). Geringes Geburtsgewicht, Sattelnase, hypoplastische Nasenflügel, Gaumenspalte, Katarakte, Opticusatrophien, Hautveränderungen, Zwergwuchs, Skoliose, Hüftassymetrie, Beugerkontrakturen, Hüftluxationen, Fußmißbildungen und geistige Retardierung wurden mitgeteilt.

Bisher wurden 8 Fälle untersucht. Sie zeigten fast alle post partum getüpfelte Verkalkungsherde im Röntgenbefund. Von den Autoren wurde dringend empfohlen, während der Gravidität eine andere Thromboseprophylaxe zu versuchen und von Cumarin Abstand zu nehmen. Ob die in der Region von Melbourne aufgetrenen, verhältnismäßig diskreten Fälle von Chondrodysplasia punctata auf gerinnungshemmende sowie krampflösende Medikamente zurückzuführen sind oder ob sie genetisch bedingt sind, läßt der Autor offen (225).

Diese Medikamente könnten displazentar Antagonisten zu den Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren sein. Kleine Blutungsherde im sich entwickelnden Knorpel verkalken später und sind damit die Ursache der punktförmigen Verkalkungsherde.

Tab. 40 : Rhizomeler Typ des Chondrodysplasia punctata-Syndroms

Haut	atypische Ichthyosis (in ca. 30% der Fälle)
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	symmetrische, proximale Verkürzung der Extremitäten
Therapie	symptomatisch
Prognose	mäßig

3.4.2.3.3 X-chromosomale dominante Chondrodysplasia punctata

Die These dieses Vererbungsganges (117) wurde inzwischen durch die Tatsache erhärtet, daß sich unter 36 Erkrankten ausschließlich weibliche (118) Merkmalsträger befanden. Bei männlichen Merkmalsträgern vermutet man eine letale Wirkung dieses Gens. Es wird angenommen, daß eine Verbindung zwischen dem mosaikartigen Phänotyp und dem Geschlechtsverhältnis besteht. Dieses wird als Ausdruck eines funktionalen X-chromosomalen Mosaiks im Sinne der Lyon'schen Hypothese gedeutet.

3.4.2.3.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Das Mosaikmuster der Hautveränderungen und die Beschränkung der Erkrankung auf das weibliche Geschlecht könnte durch ein X-chromosomal dominantes Gen erklärbar sein, das auf homozygote männliche Feten letal wirkt (183). In der Gruppe B des Conradi-Hünermann-Typs (282), die sich teilweise mit den X-chromosomal dominanten Fällen zu decken scheint, fand sich auch eine sehr hohe Abortrate. Diese These wird unterstützt durch den Bericht über einen totgeborenen Jungen mit Chondrodysplasia punctata bei einer an der gleichen

Erkrankung leidenden Mutter.

In der Neugeborenenperiode lassen sich die enchondralen, schrotschußartigen Verkalkungen röntgenologisch gut darstellen.

3.4.2.3.3.2 Klinik

Asymmetrische Veränderungen im Gesicht, an der Wirbelsäule und den Extremitäten lassen sich nachweisen. Augenscheinlich ist die ungleiche Verkürzung von Humeri und Femura, aber auch andere Schaftknochen können betroffen sein. Gelenkdysplasien, Gelenksteife, insbesondere am Knie, Fußdeformationen, Skoliose, veränderte oder gar fehlende Wirbelkörper (49) gehören zu diesem "neuen" Syndrom. Sattelnase, mongoloide Lidfalten, Hypertelorismus und gotischer Gaumen bilden zusammen mit der oft auftretenden einseitigen Hypoplasie des Vordergesichts eine eigentümliche Physiognomie. Schon bei der Geburt oder kurz darauf entwickeln sich in den meisten Fällen Kataraкte, ein- oder beidseitig. Vereinzelt wurden auch Epikanthus, Nystagmus, unilateraler Mikrophtalmus mit Mikrocornea, einseitiges Glaukom, Opticusatrophien und andere ophtalmologische Befunde veröffentlicht.

Bei diesen Krankheitsbild ist der dermatologische Befund besonders interessant.

Beim Neugeborenen zeigt sich ein generalisiertes Erythem mit einer dicken Schuppenschicht, die ein eigenartiges, streifen- und fleckförmiges Muster aufweist. Diese keratotische Veränderung reicht bis tief in die Haarfollikel, weswegen die Schuppen sehr fest haften.

Histologisch sind besonders die Haarfollikel betroffen. Es gibt keine granuläre Degeneration.

Bodian (32) beschrieb die Haut als hellrot schimmernd. Eine grobe, trockene, weißlich-hyperkeratotische Schuppung in einem eigenartigen Wirbelmuster sah wie unsichtbar verklebt mit der Haut aus.

Die Hauterscheinungen tendieren im allgemeinen dazu, spontan abzuheilen.

Beim älteren Kind wurde in manchen Fälle eine ichthyosiforme Veränderung diagnostiziert. Die Granularschicht ist wie bei der ADI verschmälert. Palmoplantarkeratosen fehlen. Lediglich in einem Fall wurde die Beteiligung der Handinnenflächen mitgeteilt (198).

Dieser 1944 publizierte Fall von "atrophischer Chondrodystrophie, Typus Morguino, kombiniert mit follikulärer Atrophodermie" stellte früher ein eigenes Syndrom (Miescher) dar (168b).

Atrophische Hautveränderungen prägen das Bild des heranwachsenden Kindes. Sie folgen den entzündlichen und hyperkeratotischen Ausschlägen der Frühgeborenenphasen. Die Haarfollikel sind besonders stark betroffen. Auch treten bei diesem Typ der Chondrodysplasia punctata zuweilen Pigmentstörungen, die den Blaschkolinien (138) folgen und der Incontinentia pigmenti Typ Bloch-Sulzberger ähneln, auf.

Follikuläre Atrophodermie, Incontinentia pigmenti und Pseudopelade wurden im späteren Kindesalter beschrieben (49). Das Haar ist meist brüchig, glanzlos mit unregelmäßigem Durchmesser.

Reed (237) stellte einen eindeutigen Chondrodysplasia punctata-Fall mit einer Kollodiumhautanamnese dar. Histologisch wurde eine Hyperkeratose, vergrößerte

Granularzellschicht, Akanthose mit perivaskulärem Infiltrat aus Histiozyten und Lymphozyten diagnostiziert.

Umschriebene Alopeziareale mit hyperkeratotischer Oberfläche werden von spröden, glanzlosen Haaren umgeben. Trichorrhexis nodosa wurde oft beobachtet. Abflachung der Nägel (Platonychie) und Aufsplitterung der Nagelhornschichten (Onychoschizie) gehören zum Krankheitsbild.

Die intellektuellen Fähigkeiten sind bei den Erkrankten nicht eingeschränkt.

Die Prognose ist gut. Eine schwere Skoliose kann allerdings die Herz- und Lungenfunktion und damit die Lebenserwartung einschränken.

Tab. 41 : X-chromosomal-dominante Chondrodysplasia punctata

Haut	kongenital manifeste ichthyosiforme Erythrodermie
Erbgang	X-chromosomal-dominant
Besonderheiten	Haardystrophie, Skelettdysplasie, Katarakte
Therapie	symptomatisch
Prognose	mäßig (♀), letal (♂)

3.5 PRÄNATALE DIAGNOSTIK BEI ICHTHYOSISERKRANKUNGEN

Die Fetoskopie mit simultaner Hautbiopsie beim Ungeborenen eröffnet ein neues diagnostisches Feld in der genetischen Planung und Beratung von an dieser autosomal-dominant vererbten Erythrodermia congenitalis ichthyosiformis bullosa (E.c.i.b.) erkrankten Eltern (101).

In der 20. Schwangerschaftswoche wurde die Mutter fetoskopiert und dem nichtsedierten Kind mittels eines durch das Gerät eingeführten Biopsiegerätes zwei Hautstücke entnommen. Mit dem Ultraschallgerät wurde gleichzeitig die Entnahmestelle genau lokalisiert.

Sofortige elektronenmikroskopische Untersuchung der Biopsien zeigten Epidermalzellen mit ausgeprägtem intrazellulärem Ödem und große, runde, pathologische Keratohyalingranula. Zellen aus der Amnionflüssigkeit erbrachten keinen Hinweis auf das schwere Hautleiden. Nach Prostaglandininstallation kam es bei den beschriebenen Fällen zum Abort. Der Foetus war an Kopf und Fußsohlen bedeckt von einer käsigen, gelblich-weißen Substanz, die histologisch als abgeschilferte Schuppenzellen und Hornhautteilchen erkannt wurden. Die ultrastrukturelle Hautanalyse bei der Autopsie brachte die gleichen Ergebnisse wie die pränatale Biopsie.

Die pränatale Diagnose eines Harlequin-Fetus in der 20. Schwangerschaftswoche gelang auch durch ultraschallüberwachte Biopsie mittels Fetoskop (269b).
Die Patientin war 15 Monate früher von einem Harlequin-Fetus entbunden worden, der makroskopisch das übliche Bild mit Ektropien der Augenlider und der Lippen und gelblichen, dicken Schuppen am ganzen Körper zeigte. Mikroskopisch stellte sich eine hypertrophische Epidermis, eine ausgeprägte Hyperkeratose mit eingeschlossenen Lanugohaaren und unregelmäßiger Parakeratose dar. Das Neugeborene verstarb nach 5 Tagen. Während der erneuten Schwangerschaft wurde auf Wunsch der Eltern eine Fetoskopie durchgeführt.

Die Biopsien zeigten durch ihre nicht altersentsprechende, verdickte Hornschicht, die an Haarfollikeln und Schweißdrüsenausführungsgängen durch Bildung von Hornzelltrümmern am ausgeprägtesten war, die schwere Verhornungsstörung des Feten an. Der Fetus besaß die hyperkeratotischen Veränderungen, allerdings war das groteske Bild des Harlequin-Fetus noch nicht ausgebildet. Die Analyse der Amnionflüssigkeit gab Hinweise auf verfrühte Hornbildung (Keratohyalingranula), es konnte aber kein signifikanter Unterschied zu Kontrollfetoskopien festgestellt werden.

Wenn in Zukunft der metabolische Basisdefekt bei der Ichthyosis congenita vom Harlequin-Typ feststehen sollte, wird durch eine im Vergleich zur Fetoskopie risikolosere(Risiko unter 1%) Amniozentese, mit Enzym- oder Chromosomenanalyse, die Diagnose Harlequin-Fetus gestellt werden können (70).

Durch die technische Möglichkeit der Gewebsentnahme werden wohl in Zukunft auch andere dermatologische Krankheitsbilder pränatal diagnostizierbar sein und die genetische Beratung der Eltern substanziell verbessern. Es bleibt zu hoffen, daß das akzidentelle Abortrisiko der Fetoskopie von 5% weiter gesenkt werden kann.

3.6 BEZIEHUNGEN ZU DEN ATYPISCHEN ERYTHROKERATODERMIEN

Die Krankheitsbezeichnung wurde von Schnyder (299, 301) und Beare (25b) wie folgt geprägt: Erythrokeratodermia progressiva mit psychosomatischer Retardierung und Taubheit.

Ein 11jähriges Mädchen wurde von Schnyder mit einer von den Akren progressiv sich entwickelnden Erythrokeratodermie vorgestellt. Diese Hauterscheinung war auf Gesicht und Extremitäten beschränkt. Zusätzlich wurde eine Palmoplantarkeratose sowie physische und psychomotorische Retardierung konstatiert. Die völlige Taubheit links entwickelte sich erst zwischen dem 7. und dem 11. Lebensjahr. Rechts war nur der hochfrequente Bereich gestört. 19jährig litt sie an einer fortschreitenden Alopezie sowie verstärkten Hörstörungen. Die untersuchten Haare zeigten Tricho nodosis, Trichorrhexis nodosa und andere Defekte.

Beare's Fall einer 8jährigen mit beidseitiger Schwerhörigkeit zeigte zusätzlich noch die Beteiligung der Schleimhäute sowie Hinweise (EMG) auf eine Nervenerkrankung.

Ob die Fälle mit "atypischer ichthyosiformer Erythrodermie" und kongenitaler neurosensorischer Taubheit von Senter (266) und Cram (50) zu den atypischen Erythrodermien gehören, lassen die Autoren offen.
Milot's Beschreibung einer 8jährigen mit Ichthyosis hystrix, bilateralen Leukomas und mäßiger Leitungsschwerhörigkeit zeigt klinisch ähnliche Hautbefunde wie die atypische Erythrokeratodermien.
Weitere Solitärfälle wurden beschrieben, so der Fall von Lancaster (161) mit "chronischer Ichthyosis" mit Beteiligung der Gingiva, wie im Fall von Beare sowie einem Zungenkarzinom. Pindborg (229), Rycroft (259) und Marghescu (184) veröffentlichten weitere Fälle, die zu diesen "atypischen" Erythrokeratodermien gezählt werden, die allesamt aber im Erscheinungsbild Bezüge zu den Ichthyosisgruppen zeigen (100,289). Da auch mehrere Syndrome sowie Solitärfälle der Ichthyosisgruppen zusammen mit Taubheit, Haarveränderungen, Retardierung vorkommen, sollte man diese besondere Erythrokeratodermgruppe bis zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese nicht aus den Augen verlieren (50).

3.7 DAS HEYCOCK-WILSON-SYNDROM

Der britische Pädiater Heycock und der Neurologe Wilson veröffentlichen 1958 (129) den Fall eines Mädchens, das zusätzlich zu den Symptomen eines Refsum-Syndroms einen Diabetes mellitus sowie eine Photophobie und eine Dysarthrie besaß.

Sie wurde 1952 mit 4 1/2 Jahren zum ersten Mal untersucht. Sie schielte und zeigte eine deutliche Lichtscheu. Der untersuchte Urin erbrachte erhöhte Zuckerwerte. Ophthalmologische Untersuchungen zeigten viele epitheliale Erosionen auf beiden Hornhäuten, die vermutlich eine traumatische Genese besaßen. Ende 1952 litt sie verstärkt an Polyurie und Glykosurie. Ein Diabetes mellitus wurde diagnostiziert und mit Diät und mit löslichem Insulin erfolgreich behandelt.
Nach drei Jahren zeigte sich ein ausgeprägter Minderwuchs, beginnender, bald sich verstärkender Armtremor, Gehstörungen und eine progressive Muskellähmung. Ihr Krankheitsbild wurde als Refsum-Syndrom angesehen. Ein Jahr später war sie ganz gehörlos und untergewichtig. Ihre Haut zeigte eine normale Gewebestruktur, keinen Ausschlag oder Schuppung. Eine leichte Intelligenzschwäche, aber keine Geistesgestörtheit wurde festgestellt.
Neurologisch litt sie unter schwerer Hörschwäche, Intentionstremor, Dysmetrie, Dysdiadochokinase und Ataxie. Der Augenhintergrund zeigte eine atypische Retinitis pigmentosa. Ihre Schmerzempfindung war vermindert.

Eingehende Blutuntersuchungen bestätigten den Diabetes mellitus. Audiometrisch konnte eine Innenohrtaubheit festgestellt werden. Die Funktion des Vestibularapparates war nicht beeinträchtigt. Abgesehen von einer an Diabetes mellitus erkrankten Urgroßmutter war die Familienanamnese unauffällig.

Zusätzlich zu den für das Refsum-Syndrom charakteristischen Merkmalen wie der atypischen Retinitis pigmentosa mit Hemeralopie und konzentrischer Gesichtsfeldeinengung, chronischer Polyneuritis mit fortschreitender Lähmung der Muskeln der distalen Gliedmaßen, mit verminderten oder fehlenden Reflexen, Ataxie und anderen Kleinhirnsymptomen wurde bei der Patientin von Heycock und Wilson eine Photophobie und eine Sprachstörung in Form einer Dysarthrie festgestellt. Als Vererbungsmodus wurdeein rezessiver Erbgang angenommen, aber auch eine Neumutation in Erwägung gezogen. Die Autoren wiesen darauf hin, daß der Diabetes mellitus bei der Patientin auch unabhängig von den Symptomen des Refsum-Syndroms aufgetreten sein könnte, allerdings kann bei anderen hereditären Kleinhirnataxien wie die Friedreichs eine erhöhte Diabetesinzidenz festgestellt werden (17).

Obwohl dieses Krankheitsbild mit einem normalen Hautbefund einhergeht, wurde die Einreihung des Heycock-Wilson-Syndroms unter den Begriff Ichthyosis noch in der 5. Auflage des Syndrombuchs von Leiber und Olbrich (168b) aufrechterhalten.

Tab. 42: Heycock-Wilson-Syndrom

Haut	normal
Erbgang	autosomal-rezessiv
Besonderheiten	Diabetes, Photophobie, Sprachstörung, sonst wie Refsum-Syndrom
Therapie	unbekannt
Prognose	schlecht, wegen krogredientem Verlauf der Phytansäurespeicherkrankheit

Ebenso ist das Dubowitz-Syndrom nicht mit einer Ichthyosis assoziiert (64,216,181).
Das Gleiche gilt für das Lewandowsky-Lutz-Syndrom(173), wie Lutz (178) selber meinte.

4. ZUSAMMENFASSENDE WERTUNG UND AUSBLICK

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Erstellung einer Tabelle von Krankheitsbildern mit Ichthyosis nach der 5. Auflage des Syndrombuches von Leiber und Olbrich (168b). Von dieser 5. Auflage unterscheidet sich die neueste Auflage, soweit es das Stichwort 'Ichthyosis' betrifft, stark.

Es zeigte sich bald, daß es von großem Interesse sein würde, einmal die Erstbeschreibungen im Lichte der neuesten Forschungsergebnisse zu sehen, zum anderen die Vielzahl neuerer Veröffentlichungen von mit Ichthyosis assoziierten Krankheitsbildern in die moderne, dreiteilige Gliederung der Ichthyosisformen mit einzubeziehen.

Das Auffinden der Literaturstellen bereitete große Schwierigkeiten. Viele, insbesondere seltene, ältere Zeitschriftenreihen, waren im Münchner Raum (Staatsbibliothek, Bibliothek der LMU und der Technischen Universität, diverse Klinikbibliotheken, ärztlicher Verein) nicht vorhanden; oft konnte allerdings die Zentralbibliothek der Medizin (5000 Köln 41, Joseph-Stelzmann-Str. 9) die Lücke schließen. Einige Artikel mußten jedoch aus dem Ausland besorgt werden, wobei das Mikrofiches-System sehr hilfreich war.

Daß dieser erschwerte Zugang zur Orginalliteratur auch in anderen Ländern viele Autoren von Ichthyosisfällen davon abgehalten hat, vor ihrer Publikation die Erstveröffentlichungen genau zu studieren, ließ sich manchmal anhand ungenauer Zitate nachweisen.

Als kleines Beispiel sei hier der Artikel (186) von P. Frost, einem der Wegbereiter der modernen Ichthyosisneugliederung, genannt. Er zitiert in dem neuen Ichthyosisbuch von 1978 bei der Beschreibung des Rud-Syndroms nicht nur den falschen Artikel des dänischen Internisten (das Original wurde zwei Jahre früher pub-

liziert), sondern diesen auch noch mit 5 (!) Druckfehlern sowie einer fehlerhaften Zeitschriftenangabe. Es bleibt anzuzweifeln, ob ihm das Original vorgelegen hat. Die erste deutsche Originalübersetzung der Erstbeschreibung befindet sich im Anhang.

Probleme ergaben sich bei der Auswertung der meist englischen, französischen und deutschen Veröffentlichungen aus der Tatsache, daß Begriffe, wie beispielsweise "ichthyosiforme Hauterscheinungen" ohne genaue dermatologische Beschreibung des öfteren von Internisten, Pädiatern, Ophthalmologen, Radiologen, HNO-Ärzten etc. verwendet wurden. Es konnte dann vorkommen, daß ein anderer Autor die gleiche Hauterscheinung als psoriasisähnlich beschrieb.

Den Hauterscheinungen wurde von manchen Autoren nur eine untergeordnete Rolle zugewiesen und auf licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen verzichtet sowie auf eine Zuordnung zu einer der zahlreichen Ichthyosisformen nicht eingegangen. Gleichwohl erschienen die Veröffentlichungen dann doch unter dem Schlagwort "Ichthyosis" in den großen Veröffentlichungsspiegeln, wie z.B. dem 'Index medicus' und in Syndrom-Büchern wie den Bänden von Leiber und Olbrich.

Eine neue Einteilung der Ichthyosis-Erkrankungen wurde vor knapp 20 Jahren durch die Weiterentwicklung der genetischen Forschung und der histologischen Diagnostik, insbesondere durch die Elektronenmikroskopie, möglich. Bei einigen Ichthyosen konnten biochemische Defekte aufgedeckt werden. So kann heute eine autosomal-dominante Ichthyosis von einer X-chromosomal-rezessiven Ichthyosis aufgrund des Sulfatasegehaltes unterschieden werden.

Von der Ichthyosis congenita wurde der Harlequinfetus mit einem bisher beim Menschen nicht beobachteten ß-Keratin als selbstständige nosologische Einheit abgegrenzt. An der Eigenständigkeit des Sjögren-Larsson-Syndroms, des Rud-Syndroms, des Lynch-Wiersema-Syndroms und der "lamellären Ichthyosis des Neugeborenen"

zweifelt heute niemand mehr.

Die bullöse Erythrodermie konnte durch die granulöse Degeneration von der Ichthyosis congenita abgetrennt werden. Aufgrund von elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte die Ichthyosis hystrix Typ Curth-Macklin durch die eigenartigen Tonofibrillenschalen von der bullösen, kongenitalen Erythrodermie unterschieden werden. Ein diagnostischer Durchbruch ist vermutlich erst bei der Entdeckung der molekularbiologischen Defekte durch die Biochemie zu erwarten.

Ob alle die in dieser Artei aufgeführten Einzelsyndrome langfristig ihren selbstständigen Charakter behalten werden, bleibt zu bezweifeln. Es zeigte sich in der Vergangenheit immer wieder, daß durch eine verfeinerte Untersuchungstechnik neue Ordnungsaspekte auftreten können.

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurde versucht, die neuesten Ichthyosis-Syndrome in ein modernes Schema einzuordnen.

Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an die der Heidelberger Hautklinik (323). Hierbei werden von den erblichen Ichthyosis-Syndromen zunächst die Vielzahl der erworbenen Ichthyosisformen abgetrennt. Dann erfolgt die Dreiteilung in die Ichthyosis-vulgaris-Syndrome, die Ichthyosis-congenita-Syndrome sowie die atypischen Syndrome. Nach den verschiedenen Erbgängen, dem Beginn der Erkrankung, der Pathologie, insbesondere den licht- und elektronenmikroskopischen sowie biochemischen Untersuchungen, sowie dem klinischen Bild und den assoziierten Erkrankungen ist die Eingliederung neuer Syndrome in das Schema möglich.

Die Ichthyosis-vulgaris-Gruppe besteht aus der autosomal-dominanten Form (ADI), dem Refsum-Syndrom, dem mit Kryptorchismus vergesellschafteten Krankheitsbild sowie den von Braun-Falco und Mitarbeitern veröffentlichen Fällen. Davon abzugrenzen ist die X-chromosomale Ichthyosis-vulgaris (XRI) sowie das Lynch-Wiersema-Syndrom mit dem gleichen Erbgang.

Die selteneren Ichthyosis-congenita-Syndrome folgen alle einem autosomal-rezessiven Erbgang. Die Einteilung dieser Gruppe ist durch neueste Forschungsergebnisse verfeinert worden, neue Entitäten wurden geschaffen.

Der Harlequin-Fetus und die lamelläre Ichthyosis des Neugeborenen konnte von der nicht-bullösen kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie oder einfacher, der Ichthyosis congenita abgetrennt werden.

Allgemein anerkannt wird hier auch das Sjögren-Larsson-Syndrom und das Rud-Syndrom eingruppiert. Zahlreiche "kleinere"

Syndrome finden auch hier ihren Platz. Andere müssen, oft aus mangelhafter Beschreibung des Hautbefundes, Fehlens der Histologie und Nichtbestimmung von Markern, wie beispielsweise des Arylsulfatase-Mangels (XRI) oder des Phytansäurespiegels im Gewebe (Refsum-Syndrom), zunächst unter der Rubrik "atypische Formen" eingegliedert werden. Zu dieser Gruppe zählen auch die hystrixartigen Ichthyosissyndrome, die neben Solitärfällen, wie dem Typ Reydt und dem Typ Bäfverstedt auch die Lambert-Familie und den Typ Curth-Macklin sowie als Hauptgruppe die von Brocq beschriebene Form der bullösen kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermie (E.c.i.b.) umfaßt. Bei dieser Gruppe gilt der elektronenmikroskopische Befund als pathognomonisch.

Des weiteren wurden hier die Ichthyosis linearis circumflexa (Rille-Comèl) und das mit dieser Form teilweise identische Netherton-Syndrom geführt. Die drei Syndrome mit Chondrodystroplasia punctata fanden hier auch ihren Platz.

Bisher wurde nur beim Refsum-Syndrom der zugrundeliegende biochemische Defekt gefunden. Darauf aufbauend konnte eine Diät entwickelt werden, die eine nennenswerte Besserung des Krankheitsbildes erbrachte.

Leider konnte bisher trotz intensiver Forschung der Basisdefekt der zahlreichen anderen Syndrome noch nicht gefunden werden.

Die Originalarbeiten aller Syndrome wurden zum Teil unter großen Schwierigkeiten herbeigeschafft. Diese Veröffentlichungen lagen nicht nur in deutsch, englisch und französisch vor, sondern auch in portugiesischer, holländischer und dänischer Sprache. Sie wurden alle übersetzt, analysiert und es konnte in mehreren Fällen festgestellt werden, daß die Originale von manchen Autoren zwar zitiert, aber nicht im Original gelesen worden waren.

Die neuesten Forschungsergebnisse, insbesondere auf elektronenmikroskopischem und molekular-biologischem Gebiet, wurden berücksichtigt und bei der Eingliederung der Syndrome zu Hilfe genommen. Es hat sich gezeigt, daß trotz intensiver Forschung an sich sehr wenig über den Pathomechanismus dieser erblichen Keratinisierungsstörung bekannt ist. Deswegen müssen alle auftretenden, mit ichthyosiformer Hautveränderung einhergehenden Erkrankungen buchstäblich vom Haar bis zur Zehe untersucht werden und von makroskopischen bis hin zu elektromikroskopischen Bereichen detailliert beschrieben werden, sowie alle bisher bekannten biochemischen Marker zumindest zur Differentialdiagnostik ausgenutzt werden.

Vielleicht gelingt es, durch Zusammentragen dieser vielen kleinen Mosaiksteine ein Gesamtbild dieser Keratinisierungsstörung zu erhalten.

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tab. 1 Überblick über die drei Hauptformen der Ichthyosis

Tab. 2 Gliederung der verschiedenen Ichthyosisformen

Tab. 3 Differentialdiagnostik der Ichthyosishauptgruppen

Tab. 4 Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris

Tab. 5 Refsum-Syndrom

Tab. 6 Ichthyosis vulgaris mit Kryptorchismus

Tab. 7 Fall von Braun-Falco und Landthaler

Tab. 8 Fälle von Braun-Falco, Ring et al.

Tab. 9 Ichthyosis bullosa (Siemens)

Tab. 10 X-chromosomal-rezessive Ichthyosis (XRI) WELLS-KERR

Tab. 11 Stammbaum einer mexikanisch-amerikanischen Familie mit 6 Generationen, Perrin (227)

Tab. 12 X-chromosomal-rezessive Ichthyosis und Hypogenitalismus (Lynch, Wiersema)

Tab. 13 Ultrastrukturelle Befunde bei kongenitaler ichthyosiformer Erythrodermie

Tab. 14 Sjögren-Larsson-Syndrom

Tab. 15 Rud-Syndrom

Tab. 16 Tay-Syndrom

Tab. 17 Austin-Syndrom

Tab. 18 Ichthyosis congenita mit Taubheit

Tab. 19 Ichthyosis congenita mit Nierenerkrankung, Taubheit und Prolinurie (Goyer)

Tab. 20 Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und chronische Pyelonephritis (Rayner)

Tab. 21 Ichthyosis congenita, Myopathie und Steatorrhoe (Miranda)

Tab. 22 Ichthyosis congenita, Zwergwuchs, geistige Retardierung und Haarschaftanomalien (Jorizzo)

Tab. 23 Fall von Ruzicka-Goerz

Tab. 24 Ichthyosis congenita mit systemischer Lipidose (Dorfman)

Tab. 25 Ichthyosis congenita mit Haardefekt und Aminoazidurie (Yesudian)

Tab. 26 Savin-Syndrom

Tab. 27 Ichthyosis congenita, Hydrocephalus und Gallengangsatresie (Gould)

Tab. 28 Ichthyosis congenita mit Defekt der Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten (Miller)

Tab. 29 Syndrom mit Ichthyosis, Cortexverdichtung der langen Knochen, Diaphysen, O-Beinen und erhöhter Knochenbrüchigkeit (Koller)

Tab. 30 Ichthyosis mit Hepatosplenomegalie und Kleinhirndegeneration (Dykes)

Tab. 31 Unilaterale Ichthyosis mit ipsilateralen Mißbildungen (Zellweger, Üelinger)

Tab. 32 Ichthyosiforme Dermatose mit Zwergwuchs und schwerer Immundefizienz (Netzelof)

Tab. 33 Ichthyosis congenita mit Atrophie, geistiger Retartierung, Zwergwuchs und Nierenerkrankung (Passwell)

Tab. 34 Epidermale Transitzeiten (88)

Tab. 35 Differentialdiagnose der Ichthyosis hystrix-Gruppe

Tab. 36 Ichthyosis linearis circumflexa (Rille-Comèl)

Tab. 37 Inzidenz von Trichorrhexis invaginata

Tab. 38 Netherton-Syndrom

Tab. 39 Autosomal-dominanter Typ des Chondrodysplasia punctata-Syndroms (Conradi-Hünermann)

Tab. 40 Rhizomeler Typ des Chondrodysplasia punctata-Syndroms

Tab. 41 X-chromosomal-dominante Chondrodysplasia punctata

Tab. 42 Heycock-Wilson-Syndrom

VERZEICHNIS DER BILDER

Abb.: 1	-	Ichthyosishand
Abb.: 2	-	Ichthyosis vulgaris - Oberarm
Abb.: 3	-	Ausgeprägte Plantarkeratose bei Ichthyosis vulgaris
Abb.: 4	-	Pili torti
Abb.: 5	-	Fall Braun-Falco, Ring et al. P.H.
Abb.: 6	-	Klinisches Bild des Abdomen (Patientin P.H.)
Abb.: 7	-	Trichorrhexis nodosa
Abb.: 8	-	Kollodium baby
Abb.: 9	-	Ichthyosis congenita - Untere Beugeregion
Abb.: 10	-	Ichthyosis congenita
Abb.: 11	-	Bambushaar (Trichorrhexis nodosa) (Netherton - 209)
Abb.: 12	-	Unilaterale Ichthyosis (Shear - 270)

Kleine Randepisode während der Arbeit

Klein-Adrian: "Papi, hab' Ichthyose voll?"

Papi: "Nein, Liebling, aber ich bald die Nase!"

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) ABE K, I MATSUDA, T MURAYAMA, K UZUKI, M ENDO, M MIYAKOSHI, A OKUNO:

X-linked ichthyosis, bilateral cryptorchism, hypogenitalism and mental retardation in two siblings
Clin Gen et 9 (1976) 341-345

(2) ABE K:

Syndromes of ichthyosis and related disorders. (letter)
J Pediatr 94 (1979) 165-166

(3) ACKERMANN A B:
Histopathologic concept of epidermolytic hyperkeratosis
Arch Dermatol 102 (1970) 253-259

(4) ADAM J E, R RICHARDS:

Ichthyosis hystrix
Arch Dermatol 107 (1973) 278-282

(5) ALMARY M F:

Ocular involvement in chondrodystrophia calcificans congenita punctata
Arch Ophthalmol 57 (1957) 491-502

(6) ALTMAN J; J STROUD:

Netherton's syndrome and ichthyosis linearis circumflexa (psoriasiform ichthyosis)
Arch Dermatol 100 (1969) 500-558

(7a) ANTON - LAMPRECHT I:

Zur Ultrastruktur hereditärer Verhornungsstörungen. I. Ichthyosis congenita
Arch Dermatol Res 243 (1972) 88-100

(7b) ANTON - LAMPRECHT I:

Zur Ultrastruktur hereditärer Verhornungsstörungen. III. Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris
Arch Dermatol Res 248 (1973) 149-172

(8) ANTON - LAMPRECHT I:

Zur Ultrastruktur hereditärer Verhornungsstörungen. IV. X-chromosomal-rezessive Ichthyosis
Arch Dermatol Res 248 (1974) 361-378

(9) ANTON - LAMPRECHT I:

Biologic compensation for missing protective function of the skin due to congenital lack of tonofibrils
J Invest Dermatol 66 (1976) 259

(10) ANTON - LAMPRECHT I:

Ultrastructural criteria for the distinction of different types of inherited ichthyosis.
Proceed. of the 2nd Annual Clinically Oriented Symposium of the ESDR, in "The Ichthyosis"
(R Marks and R Caputo, eds.)
MTP Press Limited, Lancaster (1978) 65-70

(11) ANTON - LAMPRECHT I, H O CURTH, U W SCHNYDER:

Zur Ultrastruktur hereditärer Verhordnungsstörungen. II. Ichthyosis hystrix Typ Curth-Macklin
Arch Dermatol Res 246 (1973) 77-91

(12) ANTON - LAMPRECHT I, M HOFBAUER:

Ultrastrukturelle Unterscheidungsmerkmale von autosomal-dominanter Ichthyosis vulgaris und X-chromosomal-rezessiver Ichthyosis.
Dermatologica 145 (1972) 60-64

(13) ANTON - LAMPRECHT I, W KAHLKE:

Zur Ultrastruktur hereditärer Verhornungsstörungen. V. Ichthyosis beim Refsum-Syndrom. (Heredopathia atactica polyneuritiformis)
Arch Dermatol Res 250 (1974) 185-206

(14) ANTON - LAMPRECHT I, U W SCHNYDER:

Ultrastructure of inborn errors of keratinization. VI. Inherited ichthyoses
Arch Dermatol Res 250 (1974) 207-227

(15) ANTON - LAMPRECHT I, U W SCHNYDER:

Ultrastructural distinction of autosomal dominant ichthyosis vulgaris and X-linked recessive ichthyosis. Letter to the Editor
Clin Genet 10 (1976) 244-247

(16) ASCANIUS P:

Déscription d'un Anglois d'une espéce singulière, que l'on appelle communément The porcupine Man, ou l'Homme Porc-èpic
Zit. nach Penrose, L. S. und C. Stern

(17) ASHLY D W, P S TWEEDY:

Friedreich's Ataxia combined with Diabetes mellitus in sisters
Br Med J 1 (1953) 1418-1421

(18a) ATZPODIEN W, R THÜMLER, G J KREMER:

Phytansäurespeicherkrankheit
Refsum-Syndrom
Dtsch Med Wochenschr 102 (1977) 1480-1484

(18b) AUSTIN J, D ARMSTRONG, L SHEARER:

Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis
Arch Neurol 13 (1965) 593-614

(19) AZULAY R D, SUCCI I C B:

Neuroictiose - sindrome de RUD, primeiro caso brasileiro
An Bras Dermatol 55 (1980) 179-182

(20) BADEN H P, J C ALPER:

Ichthyosiform dermatosis, keratitis and deafness
Arch Dermatol 113 (1977) 1701-1704

(20a) BADEN H P, L A GOLDSMITH:

The structural protein of epidermis
J Invest Dermatol 59 (1972) 66-76

(21) BADEN H P, L A GOLDSMITH:

The structural proteins of Harlequin-Fetus: Stratum corneum
J Invest Dermatol 61 (1973) 25-26

(21a) BADEN H P, J KUBILUS, K ROSENBAUM, A FLETCHER:

Keratinization in the harlequin fetus
Arch Dermatol 118 (1982) 14-18

(22) BADEN H P, C E JACKSON, L WEISS, K JIMBOW, L LEE, J KUBILUS, R J M GOLD:

The physicochemical properties of hair in the BIDS Syndrome
Am J hum Genet 28 (1976) 514-521

(23) BÄFVERSTEDT B:

Fall von genereller, naevusartiger Hyperkeratose, Imbecillität, Epilepsie
Acta Derm Venereol (Stockh.) 22 (1941) 207-212

(24) BARKER L P, W SACHS:

Bullous congenital ichthyosiform erythroderma
Arch Dermatol 67 (1953) 443-455

(25a) BARRIERE H, P LITOUX, R MAINARD, Y L'HENORET:

Le syndrome de Sjögren-Larsson
Ann Dermatol Venereol 100 (1973) 499-518

(25b) BEARE J M, N C NEVIN, P FROGGAT, D C KERNOHAN, I V ALLEN:

Atypical erythrokeratoderma with deafness, physical retardation and peripheral neuropathy.
Brit J Derm 87 (1972) 308-314

(26) BERGNER A, L J SHAPIRO:

Increased cholesterol sulfate in plasma and red blood cell membranes of steroid sufatase deficient patients
J Clin Endocrin Metabol 53 (1981) 221-223

(27) BIDER E:

Zur Kenntnis des "Refsum'schen Syndroms". Retinopathia pigmentosa bei hereditärer Enzymopathie des Fettstoffwechsels
Ophthalmologica 152 (1966) 356-363

(28) BLANCHET-BARDON C, I ANTON-LAMPRECHT, A PUISSANT, U W SCHNYDER:

Ultrastructural features of ichthyotic skin in Refsum's syndrome
in: MARKS R, R CAPUTO (Hrsg.) The Ichthyosis
MTP, Cardiff (1978)

(29) BLANCHET-BARDON C, I ANTON-LAMPRECHT, U W SCHNYDER:

Erythrodermie congénitale ichthyosiforme bulleuse: contrôle ultrastructural du traitement par l'éther éthylique d'un dérivé aromatique de l'acide rétinoique
Ann Dermatol Venereol (Paris) 104 (1977) 648-653

(30) BLOOM D, M S GOODFRIED:

Lamellar ichthyosis of the newborn
Arch Dermatol 86 (1962) 336-342

(31) BLOXSOM A, R A JOHNSTON:

Calcinosis universalis with unusual features
Am J Dis Child 56 (1938) 103-109

(32) BODIAN E L:

Skin manifestations of Conradi's disease
Arch Dermatol 94 (1966) 743-748

(33) BOGAERT L VAN:

Les dysplasies neuro-ectodermiques congenitales
Rev Neurol (Paris) 63 (1935) 353-398

(34) BOURGEOIS J, F VITTORI:

Le syndrome de Rud - a propos d'un cas
Lyon Méd 227 (1972) 1143-1146

(35) BRAUN-FALCO O, F RYCKMANNS, G P HEILGMEIR, J RING:
Zum Syndrom: Unkämmbare Haare
Hautarzt 33 (1982) 366-372

(36a) BRAUN-FALCO O, G PLEWIG, H WOLFF:

Dermatologie und Venerologie
Springer-Verlag, Berlin (1983)

(36b) BRAUN-FALCO O, M LANDTHALER:

Ichthyosis vulgaris, Taubheit, Pili torti und Zahnanomalien
Hautarzt 29 (1978) 276-280

(37) BRAUN-FALCO O, J RING, O BUTENANDT, D SELZLE, M LANDTHALER:

Ichthyosis vulgaris, Minderwuchs, Haardysplasie, Zahnanomalien, Immundefekte, psychomotorische Retardation und Resorptionsstörungen
Hautarzt 32 (1981) 67-74

(38) BRAUN-FALCO O:

Histochemische Morphologie der abnormalen Verhornung
Excerpta Medica Foundation 1 (1962) 416-422

(39) BRAUN-FALCO O, S MARGHESCU:

Über eine systematisierte follikuläre Atrophodermie mit Keratosis palmoplantaris dissipata und Keratosis follicularis
Hautarzt 18 (1967) 13-17

(40) BRAY R:

Sex-linked neurodegenerative disease associated with monilethrix
Pediatrics 36 (1965) 417-420

(41) BREDMOSE G V:

Sindslidelser og hereditaere Hudlidelser, spec. Ichthyose
(Neuropsychiatrische Syndrome und erbliche Dermatosen im besonderen Ichthyosen)
Nord Med 14 (1937) 1453-1456

(42) BROCQ L:

Erythrodermie congénitale ichthyosiforme avec hyperépidermotrophie
Ann Dermatol Venereol 3 (1902) 1-31

(43) BROWN H M, R J GORLIN:

Oral mucosal involvment in nevus unius lateris (Ichthyosis hystrix)
Arch Dermatol 81 (1960) 1-7

(44) BRUHNS C:

Ichthyosis
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
(Jadassohn J, Hrsg.)
Springer Verlag, Berlin 8 (1931) 1-101

(45) BUXMANN M M, P E GOODKIN, A H FAHRENBACH, R L DIMOND:

Harlequin Ichthyosis with Epidermal Lipid Abnormality

(45a) CAPETANAKIS J, J STRATIGOS, D TSAMBAOS, G NIKOLIS, L SEITANIDIS:

Ichthyosis hystrix of "Porcupine Man" type Report of a case
Dermatologica 151 (1975) 177-183

(46) CHANARIN I, A PATEL, G SLAVIN, E J WILLS, T M ANDREWS, G STEWART:

Neutral-lipid storage disease: a new disorder of lipid metabolism
Br Med J 1 (1975) 553-555

(47) COCKAYNE E A:

Inherited Abnormalities of the Skin and its Appendages
London: Oxford University Press (1933) 158-217

(48) COMEL M:

Ichthyosis linearis circumflexa
Dermatologica 98 (1949) 133-136

(49) COMINGS D E, C PAPAZIAN, H R SCHOENE:

Conradi's disease
J Pediatr 72 (1968) 63-69

(50) CONRADI E:

Vorzeitiges Auftreten von Knochen- und eigenartigen Verkalkungskernen bei Chondrodystrophia foetalis hypoplastica
Jb Kinderheilk 80 (1914) 86-97

(51) CRAM DL, J S RESNECK, W B JACKSON:

A congenital ichthyosiform syndrome with deafness and keratitis
Arch Dermatol 115 (1979) 467-471

(52) CREMERS C W R J, V M J G PHILLIPSEN, J W H MALI:

Deafness, ichthyosiform erythroderma, corneal involvment, photophobia and dental dysplasia
J Laryngol Otol 91 (1977) 585-590

(53) CRÈT L, J BOURGEOIS, G SOUILLET, A THOMAS, M DAVID, M JEUNE:

Nanisme chondrodysplasique avec insuffisance surrénale congénitale et lymphopénie chronique. Un nouveau syndrome familial?
Rev Int Pediatr 31 (1976) 616-617

(54) CULLEN S I, D E HARRIS, C H CARTER, W B REED:

Congenital unilateral ichthyosiform erythroderma
Arch Dermatol 99 (1969) 724-729

(55) CURTH H D, MACKLIN M T:

The genetic basis of various types of ichthyosis in a family group
Am J Hum Genet 6 (1954) 371-382

(56) DAVIES M G, D J REYNOLDS, R MARKS, P J DYKES:

The Epidermis in Refsum's Disease (Heredopathia atactica polyneuritiformis)
in: The Ichthyoses, eds R Marks and R Caputo, MTP Press, Lancaster (1978)

(57) DEGOS R, CIVATTE J, BELAICH S, TSOITIS:

Image histologique particulière de certains naevi verruqueux systématisés
Ann Dermatol Venereol 96 (1969) 361-374

(58) DEGOS R, M LARREGUE:

Maladie de Netherton avec ichthyose vulgaire
Bull Derm Syph (1971) 636-648

(59) DELACRETAZ J, E FRENK, A CHRISTELER, B TAPERNOUX:

Ichthyose foetale létale (foetus Harlequin)
Dermatologica 148 (1974) 310-314

(60) DER-KALOUSTAN U M, A K KURBAN:

Genetic diseases of the skin
Springer, Berlin (1979) 26-41

(61) DESMONS F, J BAR, Y CHEVILLARD:

Erythrodermie ichthyosiforme congénitale sèche, surdi-mutité, hépatomégalie, de transmission récessive autosomique
Bull Soc Fr Derm 78 (1971) 585-591

(62) DIMITROWA J, GEORGIEWA:

Ichthyosis linearis circumflexa mit subkornealen Bläschen
Derm Wochenschr 144 (1961) 1041-1046

(63) DORMAN M L, C HERSHKO, S EISENBERG, F SAGHER:

Ichthyosiform dermatosis with systemic lipidosis
Arch Dermatol 110 (1974) 261-266

(64) DUBOWITZ V:

Familial low birth weight dwarfism with an unusual facies and a skin eruption
J Med Genet 2 (1965) 12-17

(65) DUPERRAT B, L BOUCCARA:

Erythrodermie ichthyosiforme avec dystrophie osseuse et retard pubertaire
Bull Soc Franc Derm Syph (1961) 421-426

(66) DUPRE A, J L BONAFE:

A new type of pilar dysplasia
Arch Dermatol Res 261 (1978) 217-218

(67) DYKES P J, R MARKS:

Acquired ichthyosis: multiple causes for an acquired generalized disturbance in desquamation.
Br J Dermatol 97 (1977) 327-334

(68) DYKES P J, R MARKS, P S HARPER:

A syndrome of ichthyosis, hepatosplenomegaly and cerebellar degeneration.
Br J Dermatol 100 (1979) 585-591

(69) DYKES P J, R MARKS, P S HARPER:

Syndrome of ichthyosis, hepatosplenomegaly and cerebellar degeneration-steroid sulphatase activity
Br J Dermatol 102 (1980) 353-354

(70) ELIAS S, M MAZUR, R SABBAGHA, N B ESTERLY, J L SIMPSON:

Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis
Clin Genet 17 (1980) 275-290

(71) ELDJARN, L K TRY, O STOKKE, A W MUNTHEKAAS, S REFSUM, D STEINBERG, J AVIGNAN, C MIZE:

Dietary effects on serum-phytanic-acid levels and on clinical manifestations in heredopathia atactica polyneuritiformis.
Lancet 1 (1966) 691-695

(72) EPSTEIN E H, M E LEVENTHAL:

Steriod sulfatase of human leukocytes and epidermis and the diagnosis of recessive X-linked ichthyosis
J Clin Invest 67 (1981) 1257-1262

(73) ESTERLY N B:

The ichthyosiform dermatoses
Pediatrics 42 (1968) 990-1004

(74) EWING J A:

The association of oligophrenia and dyskeratosis
Am J Ment Defic 60 (1956) 575-581

(75) FALEK A, C W HEATH Jr, A J EBBIN, W R McLEAN:

Unilateral limb and skin deformities with congenital heart disease in two siblings - a lethal syndrome.
J Pediatr 73 (1968) 910-913

(76) FEIGIN R D, J N MIDDELKAMP, J M KISSANE, R J WARREN:

Agammaglobulinemia and thymic dysplasia associated with extodermal dysplasia
Pediatrics 47 (1969) 143-147

(77) FEINSTEIN A, A B ACKERMAN, L ZIPRKOWSKI:

Histology of autosomal dominant ichthyosis vulgaris and X-linked ichthyosis.
Arch Dermatol 101 (1970) 524-527

(78) FISCHER L B, G C WELLS:

The mitotic rate and duration in lesions of psoriasis and ichthyosis.
Br J Dermatol 80 (1968) 235-240

(79) FITCH N:

Dominant ichthyosis vulgaris,
Letter to the Editor
Clin Genet 11 (1977) 311-315

(80) FITCH N, R SEGOOL, A FERENCZY, H COHNEN:

Dominant ichthyosis vulgaris with an ultrastructurally normal granular layer.
Clin Genet 9 (1976) 71-76

(81) FLINT G L, FLAM M, SOTER N A:

Acquired ichthyosis
Arch Dermatol 111 (1975) 1446-1447

(82) FRÄKI J E, K KOUKKANEN, V K HOPSU-HAVU:

Morphometric analysis of the dominant and sex-limited forms of ichthyosis vulgaris
Acta Dermatol Venereol (Stockh) 53 (1973) 299-305

(83) FRANCESCHETTI A, F AMMAN, F BAMETTER, J E W BROCHER:

Dégénérescence tapéto-rétinienne dans un cas de syndrome de Sjögren-Larsson
Confin Neurol 23 (1963) 335-342

(84) FRASER F C, J B SCHRIVER:

A hereditary factor in chondrodystrophia calcificans congenita
N Engl J Med 250 (1954) 272-277

(85) FRENK E, B MEVORAH:

Ichthyosis linearis circumflexa Comèl with Trichorrhexis invaginata (Netherton's syndrome). An ultrastructural study of the skin changes.
Arch Dermatol Res 245 (1972) 42-49

(86) FROST P, G D WEINSTEIN, J BOTHWELL, R WILDENAUER:

The ichthyosiform dermatoses. III. Studies of transepidermal water loss.
Arch Dermatol 98 (1968) 230-233

(87) FROST P, G D WEINSTEIN:

Ichthyosiform dermatoses.
In: T B Fitzpatrick, K A Arndt, W H Clark, A Z Eisen, E J van Scott and J J Vaughan (eds).
Dermatol Gen Med (NY) (1975) 249-265

(88) FROST P:

Ichthyosiform dermatoses.
J Invest Dermatol 60 (1973) 541-552

(89) FROST P, SHALHUB S:

Ichthyosiform scaling in association with lymphoma.
South Med J 69 (1976) 504-507

(90) FROST P, E J VAN SCOTT:

Ichthyosiform dermatoses.
Arch Dermatol 94 (1966) 113-126

(91) FRÜWALD, R:

Zur Frage der Comèlschen Krankheit.
Derm Wochenschr 150 (1964) 38-39

(92) GATTI R A, N PLATT, H POMERANCE, H HONG, R LANGER, L O KAY, H E M, R A GOOD:

Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with a distinctive form of short-limbed dwarfism and ectodermal dysplasia.
J PEDIATR 75 (1969) 675-684

(93) GAUTIER J C, P H LAUDAT, A ROSA, F GRAY, F L'HERMITTE:

Maladie de Refsum.
Nouv Presse Med 2 (1973) 2029-2032

(94) GEBHARDT R:

Ohr- und Zahnanomalien als Randsymptom bei Ichthyosis vulgaris.
H Hautkr 26 (1966) 465-467

(95) GIANOTTI F:

La maladie de Netherton. Étude de deux cas et des rapports avec les génodermatoses erythémato-desquamatives circinées variables.
Ann Dermatol 96 (1969) 147-156

(96) GIANOTTI F:

Inherited ichthyosiform dermatoses in childhood
J Dermatol (Tokyo) 7 (1980) 1-9

(98) GILBERT W R, J L SMITH, W L NYHAN:

The Sjögren-Larsson Syndrome
Arch Ophtalmol 80 (1968) 308-316

(99) GILBERT E F, J M OPITZ, J W SPRANGER, L O LANGER, J J WOLFSON, C VISESKUL:

Chondrodysplasia punctata - rhizomelic form
Eur J Pediatr 123 (1976) 89-109

(100) GIROUX J-M, A BARBEQU:

Erythrokeratodermia with ataxia
Arch Dermatol 106 (1972) 183-188

(101) GOLBUS M S, R W SAGEBIEL, R A FILLY:

Prenatal diagnosis of congenital bullous ichthyosiform erythroderma (epidermolytic hyperkeratosis) by fetal skin biopsy
N Engl J Med 302 (1980) 93-95

(102) GOLDSMITH L A, H P BADEN, T G CANTY:

Sjögren-Larsson syndrome
Acta Derm Venereol (Stockh) 51 (1971) 374-378

(103) GOLDSMITH L A:

The Ichthyoses
Prog Med Genet 1 (1976) 185-210

(104) GOULD A A:

Ichthyosis in an infant. Hemorrhage from umbilicus: death
Am J Med Sci 27 (1854) 356

(105) GOYER R A, J REYNOLDS Jr, P BURKHOLDER, J BURKE:

Hereditary renal disease with neurosensory hearing loss, prolinuria and ichthyosis
Am J Med Sci 756 (1968) 166-179

(106) GREITHER A:

Systemische Keratosen
Handbuch Haut-Geschlechtskrankheiten, III/2 (1969) 1-306
Hrsg A Gottron, Springer, Berlin

(107) GREITHER A:

Zur Klassifikation der Ichthyosis-Gruppe
Dermatologica 128 (1964) 464-482

(108) GREITHER A:

Über das Syndrom: Ichthyosis congenita, Schwachsinn und spastische Störungen vom Typ der Littleschen Krankheit
Hautarzt 10 (1959) 403-408

(109) GROUNDWATER J R, H J MAYBACK:

Congenital bullous ichthyosiform erythroderma
Arch Dermatol 101 (1970) 528-530

(110) GRYCZYNSKA D, A OMULECKI:

Przypadek zespolu gluchoty rybiej luski zwykleji opoznienia rozwoju umyslowego o autosomalym dominujacym sposobie dziedziczenia
Otolayng Pol 27 (1973) 647-652

(111) GUAZZI G C, F BRAVACCIO, A PASCOTTO, S CARLOMAGNO:

Rud's syndrome
Acta Neurol (Napoli) 33 (1978) 208-216

(112) GÜLZOW J, I ANTON-LAMPRECHT:

Ichthyosis hystrix gravior Typus Rheydt: ein otologisch-dermatologisches Syndrom
Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 56 (1977) 949-955

(113) GUILLEMINAULT CH, J P HARPEY, J LAFOURCADE:

Sjögren-Larsson syndrome, report of two cases in twins
Neurology (NY) 23 (1973) 367-373

(114) HÄSSLER E, G SCHALLOCK:

Chondrodystrophia calcificans
Monatschr Kinderheilk 82 (1940) 133-157

(115) HALLOPEAU, WATELET:

Sur une forme atténuée de la maladie dite ichthyose foetale
Ann Dermatol Venereol (1892) 149-152

(116) HAMMERSTEIN W, H G MEIERS, R HAENSCH:

Kornealbefunde bei Ichthyosis
Dermatologica (1976) 153-161

(117) HAPPLE R:

Genetic mechanism giving rise to linear skin lesions
Eds: Gonzales-Ochoa A, Dominquez-Soto L, Ortiz Y: Dermatology: Proceedings of the XV international congress of dermatology (1977)
Excerpta Medica, Amsterdam (1979) 101-103

(118) HAPPLE R:

X-linked dominant chondrodysplasia punctata
Hum Genet 53 (1979) 65-73

(119) HAPPLE R, H KÄSTNER:

X-gekoppelt dominante chondrodysplasia punctata. Ein osteokutanes Syndrom
Hautarzt 30 (1969) 590-594

(120) HAPPLE R, H H MATTHIASS, E MACHER:

Sex-linked chondrodysplasia punctata
Clin Genet 11 (1977) 73-76

(121) HARPER P S, R MARKS, P J DYKES, J D YOUNG:

Ichthyosis, hepatasplenomegaly, and cerebellar degeneration in a sibship
J Med Genet 17 (1980) 212-215

(122) HEIJER A, W B REED:

Sjögren-Larsson syndrome. Congenital ichthyosis, spastic paralysis and oligophrenia
Arch Dermatol 92 (1965) 545-552

(123) HEIMENDINGER J, U W SCHNYDER:

Bullöse "Erythrodermie ichthyosiforme congénitale" in zwei Generationen
Helv Paediatr Acta 17 (1962) 47-55

(124) HELLER O:

Über das Syndrom Ichthyosis und Kryptorchismus
Med Klin 33 (1937) 271-272

(125) HERNDON J H, D STEINBERG, B W UHLENDORF, H M FALES:

Refsum's disease: characterization of the enzyme defect in cell culture
J Clin Invest 48 (1969) 1017-1032

(126) HERNDON J H, D STEINBERG, B W UHLENDORF:

Refsum's disease: defective oxidation of phytanic acid in tissue culture derived from homozygotes and heterzygotes
N Engl J Med 281 (1969) 1034-1038

(127) HERMANS E H:

Kollodiumbabys
Dermatologica 119 (1959) 164-185

(128) HERSLE K:

Netherton's disease and ichthyosis linearis circumflexa
Acta Derm Venereol (Stockh) 52 (1972) 290-302

(129) HEYCOCK J B, J WILSON:

Diabetes mellitus in a child showing features of Refsum's syndrome
Arch Dis Child 33 (1958) 320-322

(130) HIRONE T, R FUKUSHIRO:

Disseminated epidermolytic acanthoma
Acta Derm Venereol (Stockh) 53 (1973) 393-403

(131) HOFBAUER M:

Zum Formenkreis der Ichthyosen
Deutsch Ärztebl - Ärztl Mitteil 71 (1974) 2236-2242

(132) HOFBAUER M, U W SCHNYDER:

Zur Differentialdiagnose von autosomal-dominanter Ichthyosis vulgaris und X-chromosomaler Ichthyose
Hautarzt 25 (1974) 319-325

(133) HOFER P-A, S JAGELL:

Sjögren-Larsson syndrome: a dermato-histopathological study
J Cutan Pathol 9 (1982) 360-376

(134) HOOFT C, J KRIEKEMANS, K VAN ACKERN, E DEVOS, S TRAEN, G VERDONK:

Sjögren-Larsson syndrome with exudative enteropathy. Influence of medium-chain triglycerides on the symptomatology
Helv Paediatr Acta 22 (1967) 447-458

(135a) HÜNERMANN C:

Chondrodystrophia calcificans congenita als abortive Form der Chondrodystrophie
Zschr Kinderheilk 51 (1931) 1-19

(135b) HURWITZ S, KIRSCH N, MCGUIRE J:

Reevaluation of ichthyosis and hair shaft abnormalities
Arch Dermatol 103 (1971) 266-271

(136) ISHIBASHI Y, KLINGMÜLLER G:

Erythrodermia ichthyosiformis congenita bullosa Brocq. Über die sogenannte granulöse Degeneration.
I Einleitung und Kasuistik
Arch Dermatol Res 231 (1968) 424-436

II Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Basal- und Stachelzellschicht
Arch Dermatol Res 232 (1968) 205-224
III Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Granularschicht
Arch Dermatol Res 233 (1968) 11-32
IV Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Kornschicht
Arch Dermatol Res 233 (1968) 107-123
V Elekronenmikroskopische Untersuchungen der Blasenbildung und abschließende Besprechung
Arch Dermatol Res 233 (1968) 124-138

(137) JACKSON C E, L WEISS, J H L WATSON:

"Brittle" hair with short stature, intellectual impairment and decreased fertility: an autosomal recessive syndrome in an Amish kindred
Pediatrics 54 (1974) 201-207

(138) JACKSON R:

The lines of Blaschko: a review and reconsideration
Br J Dermatol 95 (1976) 349

(139) JADASSOHN J:

Drei Fälle von "Erythrodermie congenitale ichtyosiforme"
Korresp Bl Schweiz Ärzte 4 I (1911) 487-488

(140a) JAGELL S, K-H GUSTAVSON, G HOLMGREN:

Sjögren-Larsson syndrome in Sweden. A clinical, genetic and epidemiological study.
Clin Genet 19 (1981) 233-256

(140b) JAGELL S, W POLLAND, S SANDGRĒN:

Specific changes in the fundus typical for the Sjögren-Larsson syndrome
Acta Ophthalmol Scand 58 (1980) 321-330

(141) JAY B, R K BLACH, R S WELLS:

Ocular manifestations of ichthyosis
Br J Opthalmol 52 (1968) 217-226

(142) JORRIZZO J L, R G CROUNSE, C E WHEELER:

Lamellar ichthyosis, dwarfism, mental retardation and hair shaft abnormalities
J Am Acad Dermatol 2 (1980) 309-317

(143) JULIUS C E, M KEERAN:

Netherton's syndrome in a male
Arch Dermatol 104 (1971) 422-424

(144) JUNG E G, U W SCHNYDER:

Die "Erythrodermie ichthyosiforme congénitale" ein heterogenes Syndrom
Dermatologica 124 (1962) 189-191

(145) JUNG E G, M VOGEL:

Anhidrotische Ektodermaldysplasia mit Hornhautdystrophie
Schweiz Med Wochenschr 96 (1966) 1477-1483

(146) KAHLKE W:

Über das Vorkommen von 3, 7, 11, 15-Tetramethylhexadecansäure im Blutserum bei Refsum-Syndrom
Klin Wochenschr 41 (1963) 783-784

(147) KAHLKE W:

Refsum-Syndrom. Lipoidchemische Untersuchungen bei 9 Fällen
Klin Wochenschr 47 (1964) 1011-1016

(148) KERR C B, R S WELLS:

Sex-linked ichthyosis
Ann Hum Genet 29 (1965) 33-39

(149) KINGERY L B:

Ichthyosis congenita with unusual complications
Arch Dermatol Res 13 (1920) 90-104

(150) KISSEL P, J M ANDRÉ, M ANDRÉ:

Coexistence dans la même famille d'un syndrome de Sjögren-Larsson et d'un syndrome de Rud
J Genet Hum 21 (1973) 15-22

(151) KLAUS S, GD WEINSTEIN, P FROST:

Localized epidermolytic hyperkeratosis
Arch Dermatol 101 (1970) 272-275

(152) KOBLENZER P J:

Ichthyosis congenita: deafness
Arch Dermatol 92 (1965) 754

(153) KOLLER M-E, K MAURSETH, B HANEBERG, D AARSKOG:

A familial syndrome of diaphyseal cortical thickening of the long bones, bowed legs, tendency to fracture and ichthyosis
Pediatr Radiol 8 (1979) 179-182

(154) KONIGSMARK B W:

Hereditary childhood hearing loss and integumentary system disease
J Pediatr 80 (1972) 909-919

(155) KONRAD B, U W SCHNYDER:

Beitrag zur Genetik der Ichthyosen
Dermatol Monatsschr 156 (1970) 514-520

(156) KORTING G W, H HOLZMANN, B BORSCHES:

Über einen Unterschied des Magnesium-Gehalts der Erythrocyten von endogenen Ekzematikern und Kranken mit Ichthyosis vulgaris
Arch Dermatol Res 229 (1967) 126-130

(157) KOPPE JG, A MARINKOVIC-ILSEN, Y RIJKEN, WP DE GROOT, A C JÖBSIS:

X-linked ichthyosis
Arch Dis Child 53 (1978) 803-806

(158) KRAKOWSKI A:

Acquired ichthyosis in Kaposi's sarcoma
Dermatologica 147 (1973) 348-351

(159) KUOKKANEN K:

Ichthyosis vulgaris. A clinical and histopathological study of patients and their close relatives in the autosomal dominant and sex-linked forms of the disease
Acta Derm Venereol (Stockh) 49 (1969) Suppl 62 1

(160) KURBAN A, D PETZOLDT:

Systematisierter Naevus verrucosus mit granulöser Degeneration
Dermatol Wochenschr 153 (1967) 1129-1132

(161) LANCASTER L, L G FOURNET:

Carcinoma of the tongue on a child: report of a case
J Oral Surg 27 (1969) 269-270

(162) LAPIÈRE S:

Les génodermatoses hyperkératosiques de
type bulleux
Ann Dermatol Venereol 80 (1953) 597-614

(164) LAPIÈRE S:

L'érythrodermie ichthyosiforme congénitale
bulleuse létale
Ann Dermatol Venereol 84 (1957) 5-21

(165) LAPIÈRE S:

Deux cas familiaux de bébés-collodion
Arch Belg Derm Syph (1958) 40-51

(166) LARRÈGUE M, R GHARBI, J DANIEL, Y LE MAREC,
J CIVATTE:

Le bébé collodion. Évolution à propos de 29 cas
Ann Dermatol Venereol 103 (1976) 31-56

(167) LAUBENTHAL F:

Nervensystem und Ichthyosis
Ztschr f d ges Neurol u Psychiat 168 (1940) 722-767

(168a) LAUBENTHAL F:

Über den Erbkreis der Ichthyosis vulgaris
Arch Dermatol Syph 179 (1939) 674-684

(168b) LEIBER B, G OLBRICH:

Die klinischen Syndrome
Band 1: Syndrome, VI Auflage
Urban und Schwarzenberg, München 1981

(169) LENZ H, E SLUGA, H BERNHEIMER, B BOLZER, W PÜRGYI:

Refsum-Krankheit und ihr Verlauf bei diätetischer Behandlung durch 2 1/2 Jahre. Klinik, biochemische und neuropathologische Daten
Nervenarzt 50 (1979) 52-60

(170) LENZ W:

Medizinische Genetik
3 Aufl Thieme, Stuttgart 1976

(171) LERNER M R, A B LERNER:

Congenital psoriasis
Arch Dermatol 105 (1972) 598-601

(172) LEUPOLD D:

Ichthyosis congenita, Katarakt, Schwachsinn, Ataxie, Osteosklerose und Abwehrdefekt - ein eigenständiges Syndrom?
Monatsschr Kinderheilk 127 (1979) 307-308

(173) LEWANDOWSKY F, W LUTZ:

Ein Fall von bisher nicht beschriebenen Hauterkrankungen (Epidermodysplasia verruciformis)
Arch Derm Syph 141 (1922) 193-203

(174) LIPSITZ P J, F SUSER, S WEINBERG, E VALDERRAMA:

Congenital unilateral ichthyosis in a newborn
Am J Dis Child 133 (1979) 76-78

(175) LUDERSCHMIDT C, M DORN, R BASSERMANN, O LINDERKAMP:

Kollodiumbaby und Harlequinfetus
Hautarzt 31 (1980) 154-158

(176) LODIN A, B LAGERHOLM, A FRITHZ:

Vitamin A in the treatment of Maleformatio ectodermalis generalisata - "Porcupine Man"
Acta Derm Venereol (Stockh) 46 (1966) 412-422

(177) LODIN A, H GENTELE:

Maleformatio ectodermalis generalisata: Hyperkeratosis follicularis monstruosa; Imbecillitas; Epilepsia.
In: One hundred clinical cases presented at the eleventh international congress of dermatology, Stockholm 1957
Acta Derm Venereol (Stockh) (1958) 108-109

(178) LUTZ W:

Åpropos de l'épidermodysplasia verruciforme
Dermatologica 92 (1946) 30-43

(179) LYNCH H T, F OZER, C W MCNUTT, JE JOHNSON, N A JAMPOLSKY:

Secondary male hypogonadism and congenital ichthyosis: Association of two rare genetic diseases
Am J Hum Genet 12 (1960) 440-447

(180) MAC GILLIVRAY R C:

The Syndrome of Rud
Am J Ment Defic 59 (1954) 67-72

(181) MAJEWSKI F, R MICHAELIS, K MOOSMANN, J R BIERICH:

A rare type of low birthweight dwarfism. The Dubowitz syndrome
Z Kinderheilk (J Eur Pediatr) 120 (1975) 283-292

(182) MALI J W H, A M G BERGERS, J J M A VAN DEN HURK, P D MIER, W J B M VAN DE STAAK:

A lysosomal storage disease of the epidermis characterized by a deficiency of α-mannosidase and an accumulation of mannose-rich materials
Br J Dermatol 95 (1976) 627-630

(183) MANZKE H, E CHRISTOPHERS, H-R WIEDEMANN:

Dominant sex-linked inherited chondrodysplasia punctata: a distinct type of chondrodysplasia punctata
Clin Genet 17 (1980) 97-107

(184) MARGHESCU S, H H WOLFF, O BRAUN-FALCO:

Erythro-kératodermie atypique avec surdimutité congénitale
Ann Derm Syph (1975) 267

(185) MARGHESCU S, HH WOLFF, O BRAUN-FALCO:

Kongenitale Erythrokeratodermia mit Taubheit Schnyder
Hautarzt 33 (1982) 416-419

(186) MARKS R, R CAPUTO:

The Ichthyoses. Proceedings of the Second Clinically Oriented Symposium of the European Society for Dermatological Research, Cardiff, MTP, 1977

(187) MARMELZAT W L:

Story of the original "porcupine man"
Arch Dermatol 58 (1948) 349-353

(188) MARSHALL J, H D BREDE:

Black piedra in a child with Pili torti, bamboo hair
S Afr Med J 35 (1961) 221-225

(189) MARURI C A:

Ichthyose vulgaire (psycho-éctodermose)
Arch Belges Derm 5 (1949) 291

(190) MC KUSICK V A:

Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 4th Edition. The Johns Hopkins Press, Baltimore, London (1973)

(191) MC KUSICK V A:

Genetics and dermatology or if I were to rewrite Cockayne's inherited abnormalities of the skin
J Invest Dermatol 60 (1973) 343-359

(192) MENKES J H, M ALTER, G K STEIGLEDER, J H SUNG:

A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration
Pediatrics 29 (1962) 764-779

(193) MELNICK J C:

Chondrodystrophia calcificans congenita
Am J Dis Child 110 (1965) 218-225

(194) MEVORAH B, E FRENK:

Ichthyosis linearis circumflexa Comèl with trichorrhexis invaginata (Netherton's Syndrome)
Dermatologica 149 (1974) 193-200

(195) MEVORAH B:

Ichthyosis linearis circumflexa Comèl
Dermatologica 149 (1974) 201-209

(196) MEVORAH B, E FRENK:

Ultrastructural changes in a family with clinically heterogeneous ichthyosis vulgaris
Proceed 4th Europ Meet on Electr Microsc Applied to Cut Pathol, Heidelberg 1977
J Cut PATH 4 (1977) 225

(197) MEYER J C, U W SCHNYDER:

Mikrosomaler Sulfatasemangel bei X-chromosomaler Ichthyose
Hautarzt 33 (1982) 82-88

(198) MIESCHER G:

Atypische Chondrodystrophie, Typus Morguino kombiniert mit follikulärer Atrophodermia
Dermatologica 89 (1944) 38-40

(199) MIGL B, B MEVORAH, C R MÜLLER, G WOLFF, E FRENK:

Autosomal dominant and X-linked ichthyosis in the same family. Biochemial analysis of steroid sulfatase activity.
Clin Genet 18 (1980) 48-50

(200) MILLER M E, M E NORMAN, P J KOBLENZER, T SCHONAUER:

A new familial defect of neutrophil movement
J Lab Clin Med 82 (1973) 1-8

(201) MILOT j, S SHERIDAN:

Corneal leucomas on ichthyosis
J Pediatr Ophthalmol 11 (1974) 209-212

(202) MIRANDA A, S DIMAURO, A EASTWOOD, A HAYS, W G JOHNSON, M OLARTE, R WHITLOCK, R MAYEUX, L P ROWLAND:

Lipid storage myopathy, ichthyosis, and steatorrhea
Muscle Nerve 2 (1979) 1-13

(203) MIRRER E, J Mc GUIRE:

Lamellar ichthyosis - response to retinoic acid (Tretinoin)
Arch Dermatol 102 (1970) 548-551

(204) MIZE C E, J H HERNDON, H P BLASS, G W A MILNE, C FÜLLANSBEE, P LAUDAT, D STEINBERG:

Localization of the oxidative defect in phytanic acid degradation in patients with Refsum's disease
J Clin Invest 48 (1969) 1033-1040

(205) MORRIS J, A B ACKERMANN, P J KOBLENZER:

Generalized spiny hyperkeratosis
Arch Dermatol 100 (1969) 692-698

(206) MUMENTHALER M:

Neurologie
Thieme Stuttgart 4 Aufl, S 78 (1973)

(207) NEHLIL J:

Multinévrite à rechutes associées à des manifestations osseuses cutanées et cardiaques
Nouv Presse Med 37 (1965) 2081-2084

(208) NÉKÁM:

Diskussionsbemerkung zu Dobeschall
Z: Ichthyosis serpentina
Zentralbl Haut u Geschlechtskr 31 (1929) 779

(209) NETHERTON E W:

A unique case of thrichorrhexis nodosa-bamboo hairs
Arch Dermatol 78 (1958) 483-487

(210) NETZELOF C, G MARTIN, J PRUVOST:

Un syndrome associant un nanisme micromélique, une dermatose ichthyosiforme et un déficit immunitaire mixte grave
Ann Genet (paris) 22 (1979) 137-142

(211) NICOLAU S G, L BALUS:

Über die Identität der histopathologischen Veränderungen bei Erythrodermia ichthyosiformis congenita bullosa und der systematisierten hyperkeratosischen Naevi
Dermatol Wochenschr 18 (1961) 462-469

(212) NISSLEY P S:

The Rud syndrome. Ichthyosis, hypogonadism, mental retardation
in: Bergsma D (ed) Birth Defects, Original Articles Series 7 (1971) 246-247

(213) NIX T E, H W KLOEPFER, V J DERBES:

Ichthyosis - lamellar exfoliative type
Derm Trop 2 (1963) 142-152

(214) OLLENDORF-CURTH H, F H ALLEN, U W SCHNYDER, I ANTON-LAMPRECHT:

Follow-up of a family group suffering from ichthyosis hystrix type Curth-Macklin
Hum Genet 17 (1972) 37-48

(215) OMULECKI A, L WOZNIAK:

Mikromorphologische Unterschiede zwischen einigen Formen der Ichthyose
Dermatol Monatsschr 158 (1972) 765-772

(216) OPITZ J M, R A PFEIFFER, J P R HERMANN, T KUSHNICK:

Studies of malformation syndromes of man
The Dubowitz syndrome. Further observations
Z Kinderheilk 116 (1973) 1-12

(217) OREL H:

Die Vererbung der Ichthyosis congenita und der Ichthyosis vulgaris
Z Kinderheilk 47 (1929) 312-340

(218) ORFANOS C E, G MAHRLE, T SALAMON:

Netherton-Syndrom. Ichthyosiforme Hautveränderungen und Trichorrhexis invaginata. Nachweis eines krankhaft veränderten Cortexkeratins im Haar
Hautarzt 22 (1971) 397-409

(219) ORFANOS C E:

Feinstrukturelle Morphologie und Histopathologie der verhornenden Epidermis
Thieme, Stuttgart (1972)

(220) PARAKKAL P F, N J ALEXANDER:

Keratinization. A survey of vertebrate epithalia
Acadamic Press, New York and London (1972)

(221) PARDO-CASTELLO V, H FAZ:

Ichthyosis-Little's disease
Arch Derm Syph 26 (1932) 915

(222) PASSARGE E, B POST, E SCHÖPF:

Possible genetic heterogenity of X-linked ichthyosis
in: Bergsema D (ed): Birth Defects: Original Article Series B (1971) 46-49

(223) PASSWELL J H, L ZIPPERKOWSKI, D KATZNELSON, A STEINBERG, M CRISPIN, S POLLAK, R M GOODMAN, M BAT-MIRIAM, B E COHEN:

A syndrome characterized by congenital ichthyosis with atrophy, mental retardation, dwarfism, and generalized aminoaciduria
J Pediatr 82 (1973) 466-471

(224) PASSWELL J H, R M GOODMAN, M ZIPRKOWSKI, B E COHEN:

Congenital ichthyosis, mental retardation, dwarfism and renal impairment: A new syndrome
Clin Genet B (1975) 59-65

(225) PAULI R M, J D MADDEN, K J KRANZLER, W CULPEPPER, W PORT:

Warfarin therapy initiated during pregnancy and phenotypic chondrodysplasia punctata
J Pediatr 88 (1976) 506–508

(226) PENROSE C S, C STERN:

Reconsideration of the Lambert pedigree (ichthyosis hystrix gravior)
Ann Hum Genet 22 (1958) 258–283

(227) PERRIN J C S, J Y IDEMOTO, J F SOTOS, W F MAURER, A G STEINBERG:

X-linked syndrome of congenital ichthyosis, hypogonadism, mental retardation and anaemia
in: Bergsma D (ed), Birth Defects, Original Articles Series, Baltimore, National Foundation 8 (1976) 267–274

(228) PERROT H, H SCHMITT, J THIVOLET:

Ichthyose paranéoplasique. Étude ultrastructurale
Ann Derm Venereol 103 (1976) 413–421

(229) PINDBORG J J, R J GORLIN:

Oral changes in acanthosis nigricans (juvenile type)
Acta Derm Venereol (Stockh) 42 (1962) 63–71

(230) PINKUS H, S NAGAO:

A case of biphasic ichthyosiform dermatosis: light and electron microscopic study
Arch Dermatol Res 237 (1970) 737–748

(231) PLEWIG G, E CHRISTOPHERS:

Nevoid follicular epidermolytic hyperkeratosis
Arch Dermatol 111 (1975) 223–226

(232) PORTER P S:

Netherton's Syndrome
Arch Dis Child 43 (1968) 319-321

(233) RAJKA G:

Atopic dermatitis
Saunders, London 1975

(234) RAMPINI S, W ISLER, K BAERLOCHER, A BISCHOFF, J ULRICH, H J PLÜSS:

Die Kombination von metachromatischer Leukodystrophie und Mukopolysaccharidose als selbstständiges Krankheitsbild (Mukosulfatidose)
Helv Paediat Acta 25 (1970) 436-461

(235) RAYNER A, R P LAMPERT, O M RENNERT:

Familial ichthyosis, dwarfism, mental retardation and renal disease
J Pediatr (1978) 766-768

(236) REED R J, E G GALVANEK, R R LUBRITZ:

Bullous congenital ichthyosiform hyperkeratoses
Arch Dermatol 89 (1964) 665-674

(237) REED W B, R P HERWICK, D HARVILLE, P S PORTER, M CONANT:

Lamellar ichthyoses of the newborn
Arch Dermatol 105 (1972) 394-399

(238) REFSUM S:

Heredoataxia hemeralopica polyneuritiformis - et tidligere ikke beskrevet familiaer syndrom? En forelbig meddedelse
Nord Med 28 (1945) 2682-2696

(239) REFSUM S:

Heredopathia atactica polyneuritisformis.
A familial syndrome not hitherto described
Acta Psychiatr Scand (Suppl) 38 (1946) 1-303

(240) REFSUM S, L SALOMONSEN, M SKATVEDT:

Heredopathia atactica polyneuritiformis in children
J Pediatr 35 (1949) 335-543

(241) REFSUM S:

Heredopathia atactica polyneuritiformis-phytanic acid storage disease (Refsum's disease) with particular reference to ophthalmological disturbances
Metab Ophthalmol 22 (1977) 73-79

(242) REFSUM S:

Heredopathia atactica polyneuritiformis: therapeutic and pathogenetic aspects
Riv Patol Nerv Ment 97 (1977) 115-126

(243) REICH H:

Sjögren-Larsson-Syndrom
Med Klin 67 (1972) 909-912

(248) RICHARDS B W:

Congenital ichthyosis, spastic diplegia and mental deficiency
Br J Med II 714 (1960) 714

(249) RICHARDS B W, A RUNDLE, A ST J WILDING:

Congenital ichthyosis, spastic diplegia, mental deficiency
J Ment Defic Res (1957) 118-129

(250a) RICHTERICH R, W KAHLKE, P VAN MECHELEN, E ROSSI:

Refsum's Syndrom (Heredopathia atactica polyneuritiformis): Ein angeborener Defekt im Lipid-Stoffwechsel mit Speicherung von 3, 7, 11, 15-Tetramethyl-Hexadecansäure
Klin Wochenschr 41 (1963) 800-801

(250b) RING J, J LUTZ:

Decreased release of lysosomal enzymes from peripheral leukocytes of patients with atopic dermatitis
J Am Acad Dermatol 8 (1983) 378-385

(251a) RILLE J H:

Keratosis rubra figurata
Zbl Haut-Geschlechtskr 7 (1923) 161

(251b) RIECKE E:

Über Ichthyosis congenita
Arch Derm Syph 54 (1900) 289-340

(252) ROBINSON G C, M M JOHNSTON:

Pili torti and sensory neural hearing loss
J Pediatr 70 (1967) 621-623

(253) ROMANES G J:

Sjögren-Larsson syndrome
Br J Ophthalmol 52 (1968) 174-177

(254) RUD E:

Et tilfaelde af infantilisme med tetani, epilepsy, polyneuritis, ichthyosis og anaemi of perniciøs type
Hospitalstid 70 (1927) 525-538

(255) RUD E:

Et tilfaelde af hypogenitalisme (eunuchoidismus femininus) med partial gigantisme og ichthyosis
Hospitalstid 72 (1929) 426-433

(256) RUIZ-MALDONADO, R L TAMAYO:

Classification of neuroichthyosis. Pediatric Dermatology
Mod Probl in Paediatr 17 (1975) 65-70

(257) RUIZ-MALDONADO R R, L TAMAYO, A CARNEVALE:

Neuroichthyosis with hypogonadism (Rud's syndrome)
Int J Dermatol (1975) 347-353

(258) RUZICKA T, G GOERZ, I ANTON-LAMPRECHT:

Syndrome of ichthyosis congenita, neurosensory deafness, oligophrenia, dental aplasia, brachydactyly, clinodactyly, accessory cervical ribs and carcinoma of the thyroid
Dermatologica 162 (1981) 124-136

(259) RYCROFT R J G, E J MOYNAHAN, R S WELLS:

Atypical ichthyosiform erythroderma, deafness and keratitis
Br J Dermatol 94 (1976) 211-217

(260) SALAMON T, V BUDAI, O LAZOVIĆ, K MACANOVIC, N VOLIC:

Erythrodermia ichthyosiformis congenita mit Hypotrichose, Anhidrose, Taubstummheit und verminderter Ausscheidung einiger Aminosäuren im Harn
Hautarzt 25 (1974) 447-452

(262) SALFELD K, M J LINDLEY:

Zur Frage der Merkmalskombination bei Ichthyosis vulgaris mit Bambushaarbildung und ektodermaler Dysplasie
Dermatol Wochenschr (1963) 119-128

(262) SAVIN L H:

Corneal dystrophy associated with congenital ichthyosis and allergic manifestations in male members of a family
Br J Ophthalmol 40 (1956) 82-88

(263) SCOTT E, RJ RUEY:

Control of Keratinization with a-Hydroxy Acids and Related Compounds
Arch Dermatol 110 (1974) 586-590

(264a) VAN SCOTT E Y, R Y YU:

Commentary: ichthyosis and keratinization
Arch Dermatol 118 (1982) 860-861

(264b) SEDLACEK V, J KRENAR:

Ein Beitrag zur Symptomatologie der Ichthyosis linearis circumflexa Comèl
Hautarzt 22 (1971) 390-397

(265) SELMANOWITZ V J, M J PORTER:

The Sjögren-Larsson syndrome
Am J Med 42 (1967) 412-422

(266) SENTER T P, K L JONES, N SAKATI, W L MYHAN:

Atypical ichthyosiform erythroderma and congenital neurosensory deafness - a distinct syndrome
J pediatr 92 (1978) 68-72

(267) SHAPIRO L J, WEISS R, D WEBSTER, J T FRANCE:

X-linked ichthyosis due to steroid - sulphatase deficiency
Lancet (1978) 70-72

(268) SHAPIRO L J, R WEISS, MM BUXMAN, J VIDGOFF, R L DIMOND, J A ROLLER, R S WELLS:

Enzymatic bases of typical X-linked ichthyosis
Lancet (1979) 754-756

(269) SHARAD R, R MARKS:

Hair follicle kinetics in psoriasis
Br J Dermatol 94 (1976) 7-12

(270) SHEAR C S, W L NYHAN, P FROST, G D WEINSTEIN:

Syndrome of unilateral ectromelia, psoriasis and central nervous system anomalies
in: Bergsma D (ed) Brith Defects: Original article series 8 (1971) 197-203

(271) SHELMIRE J B:

Lamellar Exfoliation of the Newborn
Arch Dermatol 71 (1955) 471-475

(272) SIEMENS H W:

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten.
XI Ichthyosis congenita
Arch Derm Syph 158 (1929) 111-127

(273) SIEMENS H W:

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten.
Ichthyosis congenita
Arch Derm Syph 158 (1928) 156-160

(274) SIEMENS H W:

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten
Arch Derm Syph 165 (1932) 514-521

(275) SIEMENS H W:

Dichtung und Wahrheit über die "Ichthyosis bullosa"
Arch Derm Syph 175 (1937) 590-608

(276) SJÖGREN T:

Oligophrenia combined with ichthyosiform erythrodermia, spastic syndrome and macular-retinal degeneration
Acta Genet (paris) 6 (1956) 80-91

(277a) SJÖGREN T, T LARSSON:

Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders. A clinical and genetical study
Acta Psychiatr Scand 32 Suppl (1957) 1-119

(277b) SLAVIN G, E J WILLS, J E RICHMOND, I CHANARIN, T ANDREWS, G STEWART:

Morphological features in a neutral lipid storage disease
J Clin Pathol 28 (1975) 701-710

(278) SMEENK G:

Two families with collodion babies
Br J Dermatol 78 (1966) 81-86

(279) SOLOMON L M, FRETZIN D F, DEWALD R L:

The epidermal nevus syndrome
Arch Dermatol 97 (1968) 273-285

(280) SONNECK H J:

Über gleichzeitiges Vorkommen von Ichthyosis und Kryptorchismus
Dermatol Wochenschr 126 (1952) 662-667

(281) SPINDLER A:

Hereditary transmission of ichthyosis vulgaris
Urol Cut Rev 19 761-763

(282) SPRANGER J W, J M OPITZ, U BIDDER:

Heterogeneity of chondrodysplasia punctata
Hum Genet 11 (1971) 190-212

(283a) STEWART R M:

Congenital ichthyosis, idiocy, infantilism and epilepsy - The syndrome of Rud
J Med Sci 85 (1939) 256-263

(283b) STAHLEDER E:

Klinische Daten und immunologische und allergologische Untersuchungsergebnisse von Patienten mit atopischem Ekzem
Dissertationsschrift München 1983

(284) STEVANOVIC D V:

Multiple Defects of the hair Shaft in Netherton's Disease
Br J Dermatol 81 (1969) 851

(285) STEVANOVIC D V:

Hodgkin's disease of the skin
Arch Dermatol 82 (1960) 96-99

(286) SUMMERLY R, H J YARDLEY:

Cholesterol synthesis in ichthyosis vulgaris
Br J Dermatol 79 (1961) 378-385

(287) SUNDT C G:

Ichthyosis vulgaris combined with other development anomalies
Acta Derm Venereol (Stockh) (1947) 469-478

(288) SWOBODA W:

Chondrodystrophia calcificans congenita
Monatsschr. Kinderheilk 100 (1952) 444-447

(289) SCHELLANDER F, FRITSCH P:

Variable Erythrokeratodermien
Arch Dermatol Res 235 (1969) 241-251

(290) SCHNEIDER W, R COPPENRATH, H D BOCK:

Ichthyosis linearis circumflexa (Comèl) bei familiärem Auftreten von Ichthyosis vulgaris
Arch Dermatol Res 215 (1962) 79-92

(291) SCHNYDER U W:

Inherited ichthyoses
Arch Dermatol 102 (1970) 240-252

(292) SCHNYDER U W, M GLOOR, I ANTON-LAMPRECHT, A BERSCH, W BÖHM, E SCHÖPF, R SCHRÖTER, W TILGEN:

Krankendemonstration, Gemeinschaftstagung der Südwestdeutschen Dermatologen-Vereinigung und der Vereinigung Rheinisch-Westfälischer Dermatologen Heidelberg (1976)
Z Hautkr 52 563-566

(293) SCHNYDER U W, B KONRAD:

Zur Histogenetik der Ichthyosen
Hautarzt 18 (1967) 445-450

(294) SCHNYDER U W, W KLUNKER:

Erbliche Verhornungsstörungen der Haut
in: Handb Haut- u Geschlechtskr, Ergänzungsw Band VII
Springer, Berlin (1966) 861-961

(295) SCHNYDER U W u Mitarb:

Krankendemonstration, Fall 19
Z Hautkr 52 (1977) 763-766

(296) SCHNYDER U W:

Inherited disorders of the skin and skin disorders due to a hereditary predisposition
J Dermatol 1 (1974) 65-82

(297) SCHNYDER U W, K WIEGAND:

Haaranomalien bei Ichthyosis linearis circumflexa Comèl
Hautarzt 19 (1968) 494-499

(298) SCHNYDER U W:

La maladie de Meleda autochtone
Ann Derm Syph 96 (1969) 517-530

(299) SCHNYDER U W, H WISSLER, G G WENDT:

Eine weitere Form von atypischer Erythrokeratodermie mit Schwerhörigkeit und cerebraler Schädigung
Helv Paediatr Acta 3 (1968) 220-230

(300) SCHNYDER U W, A T FRANCESCHETTI, B CESZAROVIC, J SEGEDIN:

La maladie de Meleda autochthone
Ann Derm Syph 96 (1969) 517-530

(301) SCHNYDER UW:

Krankendemonstrationen: Fall 15
Arch Dermatol 104 (1971) 973-976

(302) SCHNYDER U W:

Histogenetik der granulösen Degeneration
Pathol Mikrobiol 27 (1964) 486-493

(303) SCHORR W F, C M PAPA:

Epidermolytic hyperkeratosis
Arch Dermatol 107 (1973) 556-562

(304) TANG T T, S R McCREADIE:

Congenital hemidysplasia with ichthyosis
in: Bergsma D (ed) Birth Defects Original article series 10 (1977) 257-261

(305) TAUSSIG L R:
Ichthyosis with involvment of the cornea
Arch Derm Syph 40 (1939) 504-505

(306) TAY C H:

Ichthyosiform erythroderma, hair shaft abnormalities and mental and growth retardation
Arch Dermatol 104 (1971) 4-13

(307) THEILE U, M JENSEN:

The Sjögren-Larsson syndrome. A case report
Hum Genet 17 (1973) 155-159

(308) THEILE U:

Sjögren-Larsson-Syndrome
Hum Genet 22 (1974) 91-118

(309) THIÉBAUT F, J LE MOYNE, L GUILLAUMAT:

Deux syndromes oto-neuro-ocoulistiques d'origine congénitale
Rev Neurol (paris) 72 (1939) 72-76

(310) THIEFFRY S:

Encephalopathie metabolique associant une mucopolysaccharidose et une sulfatidose
Rev Neurol (paris) 114 (1966) 193-200

(311) THORMANN J, T KOBAYASI:

Pachyonychia congenita Jadassohn-Lewandowski: a disorder of keratinization
Acta Derm Venereol (Stockh) 57 (1977) 63-67

(312) THORNE E G, A S ZELICKSON, J H MOTTAZ, H J KATZ, B H DEATON:

Netherton's syndrome. An electron microscopic study
Arch Dermatol Res 253 (1975) 177-183

(313) TILESIUS W G:

Ausführliche Beschreibung und Abbildung der beiden sogenannten Stachelschweinmenschen aus der bekannten englischen Familie Lambert oder the "Porcupine Man"
Im Literarischen Comptoir, Altenburg, 1802
zit nach Penrose C S, C Stern

(314) TORIBIO I, TR VIGIL, P A QUINOES, N PEREZ OLIVIAß

Ictyosis, oligofrenia e infantilismo.
Síndrome de Rud?
Rev Clin Esp 143 (1976) 281-284

(315) TOURAINE A:

L'hérédité en Médicine
Masson und Cie, Paris (1955)

(316) TRAUPE H, R HAPPLE, H H ROPPERS, C R MÜLLER:

X-linked recessive ichthyosis and autosomal dominant ichthyosis segregating in the same family
Arch Dermatol Res 271 (1981) 149-156

(317) UCHIDA S:

Über einen Fall von Ichthyosis, kombiniert mit Hodenatrophie
Ref Zentralbl Haut Geschlechtskr 39 (1932) 787

(318) UNAMUNO P de, A MARTIN-PASCUAL, A GARCIA-PEREZ:

X-linked ichthyosis
Br J Dermatol 97 (1977) 53-58

(319) VANDERSTEEN P R, S A MÜLLER:

Lamellar ichthyosis
Arch Dermatol 106 (1972) 694-701

(320) VERBOV J:

Wooly hair - study of a family
Dermatologica 157 (1978) 42-47

(321) VISSIAN L, R RAIBAUDI, J-C VAILLAUD:

Syndrome de Sjögren-Larsson chez un nourisson
Bull Soc franç Derm Syph 78 (1971) 500-504

(322) VOIGTLÄNDER V:

Hereditäre Verhornungsstörungen und Taubheit
Z Hautkr 52 (1977) 1017-1025

(323) VOIGTLÄNDER V, I ANTON-LAMPRECHT, U W SCHNYDER:

Kp 21 Keratosen. Ichthyosen
in: Dermatologie in Klinik und Praxis
Hrsg G W KORTING, Thieme, Stuttgart (1980)

(324) WARIN R P:

Sjögren-Larsson syndrome (dizygotic twins)
Br Arch Dermatol 33-34 (1977)

(325) WATANABE S:

Two brothers with ichthyosis congenita with thymic involution
Arch Dermatol 114 (1978) 1225

(326) WEIBEL E R, U W SCHNYDER:

Zur Ultrastruktur und Histochemie der granulösen Degeneration bei bullöser Erythrodermie congénitale ichthyosiforme
Arch Dermatol Res 225 (1966) 286-298

(327) WELLS R S, M C JENNINGS:

X-linked ichthyosis and ichthyosis vulgaris. Clinical and genetic distinctions in a second series of families
J A M A 202 (1967) 485-488

(328) WELLS R S, C B KERR:

Genetic classification of ichthyosis
Arch Dermatol 92 (1965) 1-6

(329) WELLS R S, C B KERR:

The histology of ichthyosis
J Invest Dermatol 46 (1966) 530-535

(330) WELLS R S, C B KERR:

Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population
Br Med J (1966) 947-950

(331) WIERSEMA M V:

Ichthyosis congenita
Ned Tijdschr Geneeskd 81 (1937) 4764

(332) WIERSEMA M V:

Ichthyosis congenita
Ref Zentralbl Haut Geschlechtskr 58 (1937) 273

(333) WILE U J:

Familial study of three unusual cases of congenital ichthyosiform erythroderma
Arch Derm Syph 10 (1924) 487-498

(334) WILGRAM G F, CAULFIELD J B:

An electron microscopic study of epidermolytic hyperkeratisis
Arch Dermatol 94 (1966) 127-143

(335a) WILGRAM G F, A WEINSTOCK:

Advances in genetic dermatology
Arch Dermatol 94 (1966) 456-479

(335b) WILKINSON R D, G H CURTIS, W A HAWK:

Netherton's disease
Arch Derm 89 (1964) 46-52

(336) WILSON F M, M GRAYSON, D PIERONI:

Corneal changes in ectodermal dysplasia
Am J Ophthalmol 75 (1973) 17-27

(337) WINKELMANN R K, H O PERRY, R W P ACHOR, T J KIRBY:

Cutaneous syndromes produced as side effects of triparanol therapy
Arch Dermatol 87 (1963) 372-377

(338) WITKOP C J, F V HENRY:

Sjögren-Larsson syndrome and histidinemia: hereditary biochemical diseases with defects of speech and oral functions
J Speech Disord 28 (1963) 109-123

(339) WITKOWSKI R, O PROKOP:

Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen Wörterbuch für die Familienberatung
Akademie-Verlag Berlin (1974)

(340) WOLFF K, K HOLUBAR:

Odland-Körper (Membrane-coating granules, Keratinosomen) als epidermale Lysosomen
Arch Dermatol Res 231 (1967) 1-19

(341) WOLFF H H, E CHRISTOPHERS, O BRAUN-FALCO:

Beeinflußung der epidermalen Ausdifferenzierung durch Vitamin A-Säure
Arch Dermatol Res 237 (1970) 774-795

(342) WOZNIAK C, OMULECKI A:

Unterscheidungsmerkmale der X-chromosomalen rezessiven und der autosomalen dominanten Ichthyosis vulgaris
Dermatol Monatsschr 156 (1970) 503-513

(343) WÜRSCH T G, B WÜTHRICH:

Serum-IgE Spiegel bei autosomal-dominanter und X-chromosomal-rezessiver Ichthyosis vulgaris
Z Hautkr 55 (1980) 1615-1619

(344) YESUDIAN P, K SRINIVAS:

Ichthyosis with unusual hair shaft abnormalities in siblings
Br J Dermatol 96 (1977) 199-203

(345) YORK-MOORE M E, A T RUNDLE:

Rud's Syndrome
J Ment Defic Res 6 (1962) 108-118

(346) ZELIGMANN I, T L LAWRENCE:

Ichthyosis follicularis
Arch Dermatol 80 (1959) 1-8

(347) ZELIGMANN I, J POMERANZ:

Variations of congenital ichthyosiform erythroderma
Arch Dermatol 91 (1965) 120-125

(348) ZELLWEGER H, E UEHLINGER:

Ein Fall von halbseitiger Knochenchondromatose (Ollier) mit Naevus ichthyosiformis
Helv Paediatr Acta 2 (1948) 153-163

(349) ZINA A M, S BUNDINO:

Ichthyosis linearis circumflexa Comèl and Netherton's Syndrome
Dermatologica 156 (1979) 404-412

(350) ZIPRKOWSKI L, A FEINSTEIN, A ADAM:

A genetic study of X-linked ichthyosis in Israel
XIII Congr Intern Dermatol München 1967 Bd I
Springer, Berlin (1968) 562-565

ANHANG

Übersetzung des dänischen Originalartikels
von Einar Rud
aus Hospitalstidende 23 (1927) 525-538

Et Tilfaelde af Infantilisme med Tetani, Epilepsi, Polyneuritis, Ichthyosis og Anaemi af perniciøs Type.

Ein Fall von Infantilismus mit Tetanie, Epilepsie, Polyneuritis, Ichthyosis und Anämie vom perniciösem Typ.

Übersetzt durch Manfred H. Frenzel

Kenntnisse von den Funktionen und Wechselwirkungen der endokrinen Drüsen bahnen oft den Weg zum besseren Verständnis von bisher rätselhaften klinischen Beobachtungen. Auf der anderen Seite haben klinische Studien über die Pathologie dieser Drüsen im höchsten Grade zu unserem jetzigen Wissen über die Physiologie beigetragen.

Im Nachfolgenden werde ich einen Fall mit Erkrankungen verschiedener endokriner Drüsen darlegen, wo allerdings gleichzeitig eine Reihe sonderbarer Symptome auftreten, die vielleicht im Zusammenhang mit Störungen in der inneren "Sekretion" gebracht werden.

Der Patient, den ich erwähnen werde, ist früher in der dänischen Gesellschaft für innere Medizin vorgestellt worden, nämlich 1923 von Prof. Gram. Er ist jetzt wieder auf Abt. A. Es sind jedoch seit seinem letzten Aufenthalt hier einige neue Momente aufgetreten, die von Interesse für das Verständnis seiner Krankheit sind.

Krankengeschichte

Der Patient ist ein 22-jähriger Sattelmachergeselle aus Fakse. Er ist der sechzehnte von siebzehn Geschwistern und es sind in dieser großen Familie keine ähnlichen Fälle vorgekommen und überhaupt keine Krankheiten von Bedeutung.

In seiner frühen Kindheit geschah etwas Merkwürdiges. Im Alter von 2 Jahren bekam er Ileus und wurde deswegen im Krankenhaus laparotomiert, wovon er als geheilt entlassen wurde. Zwei Jahre später bekam er Schmerzen im Unterleib und Diarrhöe. Man stellte im Krankenhaus einen "Tumor" im Abdomen fest. Wieder wurde eine Laparatomie durchgeführt, bei der man meinte, einem inoperablen Sarkom gegenüberzustehen. Zwei Monate nachdem der Patient entlassen war - diesmal als hoffnungslos - verließ ihn der "Tumor" per rectum, und es stellte sich heraus, daß der "Tumor" aus einer Gazeserviette bestand. Seitdem hat

er keine Unterleibsbeschwerden mehr gehabt. Er ist immer im Wachstum zurückgeblieben. Seine geistige Entwicklung soll dagegen seinem Alter entsprochen haben. Er hat nie Infektionen oder Intoxikationen gehabt.

Vor 3 1/2 Jahren begann er an einer funktionellen Dyspnoe zu leiden und bekam leichte Unterschenkelödeme. Sein Arzt stellte eine bedeutende Anämie fest, die sich nach Behandlung mit Eisen gebessert haben soll. Einen Monat nach Beginn der genannten Symptome traten Schmerzen in den Füßen und Waden auf, die von einer Lähmung in den unteren Extremitäten und später auch in den oberen Extremitäten begleitet wurden.

Er wurde jetzt in das Reichshospital Abt. A eingeliefert, wo man eine Parese von allen vier Extremitäten mit typischer Fallhand und Fallfuß, fehlenden Sehnenreflexe und Muskelatrophie feststellte. Er konnte zu dem Zeitpunkt weder gehen noch stehen. Daneben wurden Zwergwuchs und Genitalatrophie festgestellt.

Während des Aufenthaltes besserte sich sein Zustand. Er konnte seine Arbeit wieder aufnehmen und hat 1924 sein Gesellenstück gemacht. Die letzten paar Jahre hat er unter zunehmender Müdigkeit, allgemeiner Kraftlosigkeit, Dyspnoe, leichten Ödemen an den Unterschenkeln, Kopfschmerzen, Schwindelanfällen mit Neigung zur Ohnmacht, subjektiver Kältempfindung und herabgesetzter Schweißsekretion gelitten. Außerdem litt er unter starker Trockenheit und Schuppenbildung der Haut. Er wurde letzten Sommer zweimal bewußtlos aufgefunden. Es wurde nicht mitgeteilt, inwieweit hierbei Krämpfe aufgetreten sind.

Die objektive Untersuchung zeigt uns, daß seine Größe der Größe eines zwölf- bis dreizehnjährigen Kindes entspricht. Die Größe ist 145 cm und das Gewicht 28,5 kg. Er ist außerordentlich dürr und mager. Die Proportionen des Kopfes, des Rumpfes und der Extremitäten sind als ganzes harmonisch. Psychisch entspricht er eher seinem Alter. Er ist intelligent, alert und liebenswürdig. Doch sind seine Leseinteressen und seine Freude über Kleinigkeiten etwas kindisch geprägt.

Haut und Schleimhäute sind etwas anämisch. Das Gesicht ist etwas breit mit kleiner Kinnpartie. Die Stirn und die Nase sind von natürlicher Form. Die Stimme ist kindlich. Das Gesicht und der Hals sind übersät mit unregelmäßigen, bräunlich-pigmentierten Flecken (Chloasma), die sich mit pigmentarmen Bereichen abwechseln.

Das Haupthaar ist hell, zum Teil ganz farblos, trocken und spärlich. Die Haare können leicht herausgezogen werden. Eine chronische Blepharitis ist vorhanden, die Zunge zeigt keine Entzündungserscheinung oder Atrophie, die Glandula thyreoidea kann nicht getastet werden.

Auskultation und Röntgen der Brustorgane zeigen natürliche Verhältnisse. Das Abdomen zeigt nichts Anormales, außer einer breiten Narbe nach den Operationen.
Die äußeren Geschlechtsorgane sind ganz infantil (Penis nur ein paar Zentimeter lang, Testes sind nicht deszendiert). Rechts ist er im Bereich des anulus inguinalis, links ist er nicht tastbar.

Die Extremitäten sind alle zu wenig ausgebildet mit schlaffer, atrophischer Muskulatur und geringer Muskelkraft. Die Füße werden in leichter equino-varus-Stellung gehalten. Der Gang war ein "Hahnengang", langsam und ohne Kraft.
Die Patellarreflexe können nicht hervorgerufen werden. Die Plantarreflexe sind natürlich. Die Sensibilität ist unversehrt.

Die Haut ist sehr trocken, atrophisch, faltig und überdeckt mit feineren und gröberen Schuppen, die sich zum Teil leicht lösen, wenn man über die Haut streicht. Die Farbe ist graubraun, wie "bestäubt". Die Affektion ist an den Streckseiten der Extremitäten und am Abdomen am stärksten. Gesicht, Hals, Hände und Füße zeigen keine Schuppenbildung. Auf den Händen ist die Haut blau-rot und kühl. Die Nägel sind natürlich. Augenbrauen und Wimpern sind äußerst spärlich vorhanden. Die übrige Behaarung fehlt.

Der Urin hat ab und zu eine schwache Albuminreaktion gezeigt, aber keine Blut-, Eiter- oder Zuckerreaktion.
Die Temperatur ist niedrig gewesen, abends meistens 36,6 bis 36,8, morgens 36,2 bis 36,6. Der Blutdruck wurde wiederholt um 95mm systolisch und um 50 mm diastolisch (RR) bestimmt. Der Hämoglobinanteil war bei der Einlieferung bei 51%. Die näheren Verhältnisse bezüglich der Anämie werde ich später erwähnen. Die Wassermann- und Pirquet-Reaktionen waren negativ. Die Spinalflüssigkeit zeigte Zellzahl 2/3, Albumin 20, Globulin 0.

Ich werde jetzt einige Beobachtungen und besondere Untersuchungen erwähnen, die zur Aufklärung dieses bunten Bildes beitragen können.

Zwergwuchs

Schon eine unmittelbare Betrachtung des Äußeren des Patienten deutet daraufhin, daß er entweder zu dem hypophysären oder zu dem sog. idiopathischen Nanismus gehört. Ein Röntgenbild von einer Hand zeigt eine dem Alter entsprechende, normale Entwicklung der Knochen. Dagegen sieht man die Epiphysenzone offen, was einem Alter von 12 - 13 Jahren entspricht.

Wie später näher erwähnt wird, besteht Grund zu der Annahme, daß die Glandula thyreoidea erkrankt ist, aber der Zwergwuchs ist kaum thyreogen. Es fehlen gänzlich die bei dieser Form und beim Kretinismus vorkommenden plumpen Formen, die charakteristische Kopfform mit breiter, an der Wurzel eingesunkenen Nase, die geistigen Defekte und die auf Röntgenbildern bei solchen Patienten nachweisbaren plumpen Knochenbildungen mit mangelhafter Ossifizierung. Die Genitaldystrophie kann keinen Aufschluß bringen, denn eine solche kann in der gleichen Form wie hier bei sowohl thyreogenen wie bei hypophysärem Zwergwuchs vorkommen.

Er wird nach anderen Zeichen einer Hypophysenerkrankung gefahndet. Es werden allerdings keine Abnormitäten bei der Röntgenuntersuchung der Sella turcica oder bei der Bestimmung des Blick-

feldes und keine Adipositas festgestellt. Dagegen leidet er an einer Polydipsie und einer Polyurie, die jedoch nur mäßig ausgebildet ist. Die Diurese ist, wenn er nach Bedürfnis trinkt: 2000 - 2800 cm^3, mit einem spezifischem Gewicht von 1002 - 1004. Bei der Strauss'schen Probe (1 Liter Wasser) schied er in 4 Stunden nur 135 cm^3 aus. Das spezifische Gewicht stieg im Laufe des Tages nicht höher als bis 1012. Von Phenolsulphonphtalein schied er in 3 Stunden nur 28% aus und von Natriumthiosulfat in 3 Stunden nur 4%. Es ist nicht möglich, daraus etwas Sicheres über seine Nierenfunktion zu schließen, teils wegen seiner Ödemneigung, teils weil man wegen seiner schlechten Venen nicht sicher ist, daß das Phenolsulphonphthalein und das Natriumthiosulfat tatsächlich intravenös gegeben wurde.
Wenn auch die beobachtete Polyurie und die Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit des Urins nicht bedeutend sind, deuten diese Verhältnisse eher in Richtung einer Hypophysenkrankheit und unterstützen die Annahme, daß der Zwergwuchs hypophysärer Natur sein muß. Es ist wahrscheinlich, die Albuminurie und die Ödemneigung als eine leichte Nephrose aufzufassen.

Ichthyose

Im nachfolgenden werde ich von seiner Hautkrankheit berichten, die in allen Beziehungen der Beschreibung von Rasch eines mittelstarken Falles einer Ichthyosis entspricht.
Nach unserem jetzigen Wissen über diese Krankheit ist anzunehmen, daß sie mit Hypo- oder Dysfunktion endokriner Drüsen, wahrscheinlich der Glandula thyreoidea, im Zusammenhang steht.

Eine Reihe von Mitteilungen in der Literatur sprechen für einen solchen Zusammenhang. Hier bei uns haben C. With und M. Krogh über diese Verhältnisse berichtet und sie haben gezeigt, daß der Grundumsatz bei der Ichthyosis oft herabgesetzt ist. Bei unserem Patienten wurde wiederholt versucht, den Grundumsatz zu bestimmen. Diese Versuche erbrachten keine verwendbaren Ergebnisse, weil es nicht gelang, gleichmäßige Respirationskurven zu erreichen. Erst später, nachdem der Patient ca. 4 Wochen unter Thyreoidinbehandlung gewesen war, gelang es,

den Grundumsatz zu bestimmen. Er lag bei 90% nach Benedict's Standard. Dieses Ergebnis im Zusammenhang mit seiner Hautkrankheit, Haarausfall, herabgesetzter Schweißsekretion, der niedrigen Temperatur und dem subjektiven Kälteempfinden deuten stark daraufhin, daß wir einer Hypo- oder gleichzeitiger Dysfunktion der Glandula thyreoidea gegenüberstehen.

Ich werde jetzt die Symptome beschreiben, die uns zu den Diagnosen geführt haben:

Tetanie und Epilepsie

Als der Patient sich einige Zeit auf der Abteilung aufgehalten hatte, bekam er plötzlich eines Abends einen Anfall von Bewußtlosigkeit. Er fiel auf den Boden, war cyanotisch, mit Schaum vor dem Mund, mit nach oben verdrehten Bulbi und dilatierten, reaktionslosen Pupillen. Es gab einige kleine Zuckungen in den oberen Extremitäten, wonach tonische Krämpfe in diesen einsetzten, aber nicht in den unteren Extremitäten. Nachdem der Anfall ca. 15 Minuten gedauert hatte, kam er wieder zu sich, aber nach weiteren 15 Minuten bekam er einen neuen Anfall von gleichem Charakter, der diesmal zwei Stunden dauerte. Während des Anfalls gab es unfreiwilliges Wasserlassen. Es handelte sich also um einen epileptischen Anfall, aber die beobachteten Krämpfe waren nicht typisch epileptisch: Die oberen Extremitäten wurden stark adduziert gehalten und stark gebeugt in Ellbogen und Handgelenk. Der Daumen war stark opponiert und die übrigen Finger extendiert, also typische "main d'accoucheur"-Stellung (Hebammenhandstellung). Mit anderen Worten: Der Anfall hatte auch den Charakter einer Tetanie.

Danach war es von Interesse, ob der Patient andere Zeichen von Tetanie darbot. Es zeigte sich dann, daß sich in den folgenden Tagen das Trousseau'sche Phänomen hervorrufen ließ, sowie auch Chvostek's. Beide jedoch etwas inkonstant im Zeitverlauf.

Auch Erb's Phänomen konnte hervorgerufen werden, indem Irritationen von der Muskulatur mit galvanischem Strom durch die

Kathodenunterbrechung bereits bei 4 bis 4,5 Milliampère Kontraktionen hervorrief (Bei Gesunden sind hierfür 8 Milliampère erforderlich). Um weiterhin die Diagnose Tetanie zu untermauern, wurde zweimal mit einem einwöchigen Intervall die Kalziummenge im Serum bestimmt. Die war herabgesetzt, nämlich 7,2 und 7,6 mg %

Wir sehen somit, daß unser Patient sowohl an Epilepsie als auch an Tetanie leidet und daß beide Krankheiten gleichzeitig während des Anfalles zum Ausdruck kommen. Wimmer sagte in Opposition zu J. Norvig's Disputat, daß er einen Zusammenhang zwischen Epilepsie und Tetanie nicht anerkennen konnte, da deren gleichzeitiges Auftreten so selten war, daß es Zufall sein kann.

Wenn man jedoch die Literatur durchsieht, fühlt man sich doch überzeugt, daß es in der Wirklichkeit einen solchen Zusammenhang gibt. Frankl-Hochwart sagt bereits 1897, daß man lange Übergangsformen zwischen Epilepsie und Tetanie gekannt hat und daß es vorkommt, daß die Tetanie als Vorläufer für die Epilepsie auftritt.

Redlich hat nicht weniger als 72 Fälle mit Epilepsie + Tetanie sammeln können: bei einem Teil von diesem sind sowohl Epilepsie als auch Tetanie aufgetreten im Anschluß an eine Strumektomie. Einige von den von Redlich erwähnten Patienten boten Zeichen von Hypo- oder Dysfunktion von einer oder mehreren endokrinen Drüsen dar. Einer dieser Patienten hat ein besonderes Interesse für unseren Fall, da er neben Epilepsie und Tetanie auch Zeichen von Myxödem und Dystrophia adiposogenitales darbot. Ohne auf Bolten's, Nørvig's und Bisgaard's Hypothese bezüglich der pathogenetischen Zusammengehörigkeit einzugehen, möchte ich bloß feststellen, daß wir hier einem neuen Fall von zeitlicher Zusammengehörigkeit gegenüberstehen und das dies bei einem Patienten mit kombinierten endokrinen Krankheiten zu finden ist.

Polyneuritiden

Wir kommen jetzt zu der Frage, ob die beschriebene Polyneuritis mit seinen übrigen Krankheiten etwas zu tun hat. Ihr Ursprung ist dunkel, es sind soweit wir sehen können, keine Infektionen oder exogene Intoxikationen vorgekommen sind.

Als der Patient letztes Mal demonstriert wurde, wurde diskutiert, inwieweit es sich um einen sporadischen Beri-Beri handeln könnte. Dies muß jedoch nur als eine Möglichkeit betrachtet werden. Es liegt nichts positives als Hinweis vor, denn die Ernährung des Patienten zu Hause - wie die seiner 16 Geschwister - war immer gut dänische Kost mit reichlich grobem Roggenbrot. Wenn man jetzt weiß, daß der Patient zu dem Zeitpunkt als sich die Nervenkrankheit entwickelte, an einer schweren Anämie litt und daß seine Anämie vom perniciösen Typ ist, könnte man überlegen, inwieweit die Polyneuritis in Zusammenhang mit der Anämie stehen könnte. Bei perniciöser Anämie sind medulläre Symptome nicht selten. Aber es handelt sich in solchen Fällen um Degenerationen von Hinter- und Seitensträngen und nur in ganz wenigen Fällen ist bekannt, daß die Krankheit die graue Substanz angegriffen hat mit Polyneuritissymptomen.

Allerdings spricht etwas dafür, daß die Polyneuritis als Komplikation bei der Tetanie aufgetreten ist, indem in verschiedenen Fällen von Tetanie Nervenzelldegenerationen nachgewiesen werden können. Es liegt eine Mitteilung von 1895 von Bonome und Cervasato vor, daß sie in zwei Fällen nach Verschlechterung einer bestehenden Tetanie Veränderungen in der grauen Substanz der Medulla festgestellt haben, die sich klinisch als Paresen vom poliomyelitischen Typ, wie in unserem Fall, herausgestellt hatten.

Phelps hat in einem Fall von Tetanie eine ausgedehnte Muskelatrophie von allen Extremitäten mit herabgesetzter elektrischen Erregbarkeit der unteren Extremitäten beobachtet.

Auf der Grundlage dieser spärlichen Beobachtungen ist es nicht möglich, etwas sicheres in Bezug auf unseren Patienten zu beschließen. Ich erinnere in diesem Zusammenhang an eine andere Krankheit, die als Folge einer Intoxikation aufgefaßt wird, bei einem Zustand, der oft Zeichen endokriner Störungen aufweist, nämlich Schwangerschaftspolyneuritis.

Anämie

Ich werde jetzt die Anämie beschreiben. Bei der Einlieferung wurde festgestellt: Hämoglobin 51%, Erythrozytenzahl 1,76 Millionen. Index 1,3. Das Trockenpräparat des Blutes zeigte eine ausgesprochene Poikilo- und Anisocytose mit zahlreichen Makro- und Mikrozyten. Leukozytenzahl 5700. Differentialblutbild: Polynucleäre Neutrophile 57%, Eosinophile 1%, Basophile 0%. Lymphozyten 42%, Monozyten 1%. Keine abnormen Formen von Leukozyten. Plasmafarben (nach Meulengracht) 3 1/2, Blutplättchen 170.000, Koagulationszeit 4 1/2 Minuten, Erythrozyten-Senkungsgeschwindigkeit in einer Stunde (Gram's Methodik) 3,1 cm.

Eine handgreifliche Ursache dieser Anämie haben wir nicht feststellen können. Es gibt keine Zeichen von Lues oder Tuberkulose, keine Haut-, Darm- oder Harnwegsblutungen.

Ihr Typ ist perniciös, auf jeden Fall handelt es sich um ein "perniziös rotes Blutbild". Daß es sich um eine echte Biermersche Anämie handeln sollte, ist kaum wahrscheinlich, teils aufgrund des jungen Alters des Patienten und teils, weil es keine Achylie gibt: (Ewald's Probemahlzeit 3/4 Std.: Mgd. 63 cm^3, Boas + Kongo 30, Phenolphth. 69), keine Zungenatrophie, Ikterus, Milzvergrößerung oder Retinaveränderung.

Über den Verlauf ist zu bemerken, daß die Anämie langwierig und rezidivierend gewesen ist. Während seines jetzigen

Aufenthaltes hier hat sie, abgesehen von einer leichten Besserung am Anfang, sich refraktär gegenüber einer vierwöchigen Behandlung mit Eisen und Arsenik gehalten.

Hat jetzt seine Anämie endokrine Ursachen? Es ist bekannt, daß man bei fortgeschrittenen Fällen von Morbus Addison und Myxödem oft Anämie feststellt. Diese ist jedoch in der Regel vom sekundären Typ. Jedoch haben Schauman und Saltzman in der Literatur 6 Fälle von Morbus Addison mit perniziöser Anämie gefunden. Gulland und Goodal sowie Meulengracht haben Fälle von Myxödem mit Anämie vom perniziösen Typ beschrieben. Meulengracht's Fall zeigte sich gegenüber normaler Behandlung refraktär, besserte sich aber bei Einführung von Thyreoidin.

Wenn wir die Anämie unseres Patienten beobachten, die zusammen mit seinen übrigen Symptomen entstanden ist und die auf normale Behandlung nicht reagiert, liegt es nahe zu glauben, daß sie auf endokrinen Störungen beruht. Ob sie hier besonders oder ausschließlich auf die Schilddrüseninsuffizienz zurückzuführen ist, wird sich wahrscheinlich nach der Thyreoidinbehandlung herausstellen. Es ist eine Versuchung, eine Anämie wie die vorliegende mit der "progressiven perniziosaähnlichen Schwangerschaftsanämie" zu parallelisieren.

Das vegetative Nervensystem

Bevor ich diesen Bericht beende, werde ich die Symptome des vegetativen Nervensystems, dessen Verhältnisse bei endokrinen Krankheiten vom Normalen abweichen, und auch den Kohlenhydratstoffwechsel beschreiben.

Bei unserem Patienten haben wir beobachtet: herabgesetzte Schweißsekretion, niedrigen Blutdruck und feuchte, rot-blaue Hände. Es sind eine Reihe pharmako-dynamische Proben ge-

macht worden, deren Ergebnisse ich kurz erwähnen werde.

Bei einem Adrenalinversuch (subkutane Injektion von 0,5 mg Adr. P.D. und Ca) wurde eine mäßige Steigerung der Pulsfrequenz beobachtet (von 80 auf 98). Der systolische Blutdruck zeigte ebenfalls eine geringe Steigerung (von 95 auf 105 mm). Dies muß als eine schwache Adrenalinwirkung bezeichnet werden. Ein Atropinversuch (subkutane Injektion von 0,5 mg sulphas atrophicus) bewirkte eine ähnliche geringe Steigerung der Pulsfrequenz (von 84 auf 104 bei 45 min.). Der systolische Blutdruck zeigte keine Steigerung.
Ergebnis: schwache Atropinwirkung. Ebenfalls wurde ein Pilocarpin-Versuch (subkutane Injektion von 0,7 ctrg chloretum pilocarpicum) gemacht. Erst nach Ablauf von 20 Minuten wurde eine schwache Schweißsekretion auf Stirn, Händen und Füßen beobachtet. Auf dem Truncus war nicht die geringste Feuchtigkeit, auch nicht in den Achselhöhlen. Es gab keinen erhöhten Speichelfluß. Pilocarpinwirkung war somit sehr schwach. Diese Tests sind also so ausgefallen, daß wir in diesem Fall weder einen sympathikotonen, noch einen vagotonen Typ erkennen können. Die Erregbarkeit (oder Tonus) beider Systeme scheint herabgesetzt.

Da es sich aber gezeigt hat, daß es auch bei weniger komplizierten Fällen nicht möglich ist, diese Haupttypen zu trennen, wäre dies um so schwieriger, wo wir mit pluriglandulären Störungen zu tun haben, wo die einzelnen angegriffenen Drüsen in ihren Wirkungen teils synergistisch, teils antagonistisch auftreten.

Kohlehydratstoffwechsel ist von bedeutendem Interesse bei den bisher beschriebenen Fällen von pluriglandulärer Insuffizienz. In einem Fall, beschrieben von Krabbe (mit unter anderem Zwergwuchs, Kryptorchismus und latenter

Tetanie), wurde eine Glukosurie von renalem Typ gefunden. In Fog's Fall (mit unter anderem Zwergwuchs, latenter Tetanie, Exophthalmus und leichter Struma) wurde eine alimentäre Hyperglykämie ohne Glukosurie gefunden. In Christoffersen's Fall (mit unter anderem Dysfunktionen der Glandula thyreoidea) wurde ebenfalls eine alimentäre Hyperglykämie, teils mit, teils ohne Spuren von Glukosurie gefunden.

Bei unseren Patienten wurden folgende Verhältnisse beobachtet. Der Nüchternblutzucker wurde bei mehreren Untersuchungen als normal vorgefunden. Nach Eingabe von Traubenzucker per os (35 gr.) wurde eine Steigerung beobachtet, die nur bis 0,134% reichte. Zwei Stunden nach der Einnahme war er hier 0,124%. Der Urin enthielt hiernach keinen Zucker. Nach der Adrenalininjektion (0,5 mg Adrenalin, P.D. und Co.) wurde eine viel stärkere Steigerung beobachtet, nämlich bis 0,255%. Dieser Wert wurde 1 Stunde nach der Injektion erreicht. Zwei Stunden nach dieser war der Blutzucker immer noch hoch, nämlich 0,171%. Der Urin enthielt während und nach diesem Versuch keinen Zucker. Schließlich wurde die Wirkung von gleichzeitiger Traubenzuckereingabe und Adrenalininjektion (gleiche Dosen wie oben) getestet. Hierbei war die Blutzuckerkurve fast wie bei dem Adrenalinversuch: Eine Steigerung bis 0,258%, erreicht eine Dreiviertelstunde nach der Injektion. Der Urin enthielt auch während oder nach diesen Versuch keinen Zucker. Dieser Versuch zeigt, daß wir es mit Anomalien im Zuckerstoffwechsel zu tun haben.

Bei gesunden Menschen wissen wir, besonders nach Hagedorn's und K.M. Hansen's Arbeiten, daß man nach Eingabe von 20 - 200 gr. Traubenzucker eine Steigerung vom Fastenwert von durchschnittlich ca. 0,078% bis zu einem Wert von ca. 0,160-0,180% verzeichnet. Nach subkutaner Injektion von Adrenalin (1 mg) verzeichnet man bei Gesunden, gemäß Billingheimer, Brösamlen und Kylin Steigerungen von gleichem Umfang und fast gleicher Dauer.

Ich erinnere hier daran, daß Hagedorn gezeigt hat, daß es Unterschiede im Verhältnis des Blutzuckers und des Gewebezuckers zueinander bei alimentärer und bei Adrenalinhyperglykämie bei gesunden Menschen gibt.

Bei endokrinen Krankheiten findet man, wie bekannt, wovon ich oben auch Beispiele genannt habe, Anomalien im Kohlehydratstoffwechsel.

Im vorliegenden Fall ist gezeigt worden, daß die alimentäre Blutzuckersteigerung hyponormal ist, während die Adrenalinsteigerung hypernormal ist, und daß im letztgenannten Fall doch keine Glukosurie eingetreten ist.

Ein Fall wie der vorliegende wirft somit viele Probleme auf, die man näher untersuchen und diskutieren möchte, als es bei dieser Gelegenheit möglich war.

Ich möchte jetzt abschließend unsere Auffassung des Krankheitsbildes zusammenfassen:

Es handelt sich um eine pluriglanduläre Krankheit mit Hypo- oder Dysfunktion der Hypophyse, Glandula thyreoidea, den Glandulae parathyreoideae, Testes und möglicherweise auch des Pankreas und der Glandulae suprarenales. In zeitlicher und möglicherweise auch pathogenetischer Zusammengehörigkeit mit diesen Krankheiten haben sich eine Epilepsie, eine Polyneuritis und eine Anämie vom perniziösen Typ entwickelt.

LEBENSLAUF

Am 25.1.1950 wurde ich, Manfred Frenzel, als Sohn des Dipl.Ing. Hermann Frenzel und seiner Ehefrau Ilse, geb. Burchard, in Kiel geboren.

Nach vier Jahren Volksschule von 1956 bis 1960 in München-Bogenhausen besuchte ich das Gymnasium Icking im Isartal bis zum Abitur 1969.

Anschließend leistete ich meinen Wehrdienst bei der Marine ab und begann 1970 das Studium der Volkswirtschaft an der Universität München. Im Dezember 1975 schloß ich diesen Studiengang mit dem Diplomexamen ab, nachdem ich vorher schon das Studium der Zahnheilkunde an der medizinischen Fakultät begonnen hatte.
1980 erhielt ich die Approbation als Zahnarzt und leistete meine 2jährige Assistenzzeit ab.

1975 heiratete ich Frl. Ursula Patzelt.
Zwei Söhne und eine Tochter kamen inzwischen zur Welt.

Herrn Prof. med., Dr. med. h.c. O. Braun-Falco danke ich vielmals für die Überlassung des interessanten Themas und für die Betreuung dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön auch an Fräulein F. Beier für die nette Doktorandenbetreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med., Dr. phil. J. Ring, der in zahlreichen Besprechungen wertvolle Hinweise gab und mit ungebrochenem Elan diese langwierige Arbeit unterstützte.